











Erythromycin derivatives, their preparation, intermediates obtained and their application as medicaments.**Publication number:** EP0487411**Publication date:** 1992-05-27**Inventor:** AGOURIDAS CONSTANTIN (FR); BENEDETTI YANNICK (FR); CHANTOT JEAN-FRANCOIS (FR); DENIS ALEXIS (FR); FROMENTIN CLAUDE (FR); LE MARTRET ODILE (FR)**Applicant:** ROUSSEL UCLAF (FR)**Classification:****- international:** A61K31/70; A61K31/7042; A61K31/7048; A61K31/7052; A61P31/04; C07H17/00; C07H17/08; A61K31/70; A61K31/7042; A61P31/00; C07H17/00; (IPC1-7): A61K31/70; C07H17/08**- european:** C07H17/08F**Application number:** EP19910403119 19911120**Priority number(s):** FR19900014499 19901121; FR19910006333 19910527; FR19910010728 19910829**Also published as:** OA9523 (A)
 MA22344 (A1)
 JP4290893 (A)
 IE914029 (A1)
 FI915469 (A)

more >>

Cited documents: EP0284203
 EP0194833
 EP0119431
 GB1461032
 EP0195960
more >>

Report a data error here

Abstract of EP0487411

The invention relates to the compounds (I): in which, - either X and X' form C=O or C=NOR with R=H, heterocycle, alkyl, alkenyl, alkynyl, optionally substituted, or X represents a radical R<a>, Rb representing H or hydrocarbon radical or forming a heterocycle with N or a 9-N, 11-O ring with A and X' = H, - Y and Y' have the same meaning as X and X', - B = H, OR4, R4 = H or forms a carbonate or a carbamate with A, - A forms a double bond with C, or - A = OR'4, R'4 = H or forms a carbonate with B R2 = alk or CONH2, CONHCOR11 or CONHSO2R11, R11 = hydrocarbon up to 18 C, R3 = H, alkyl Z = H or carboxylic acid residue, and their salts, their preparation and their application as medicaments.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY



⑫

(51) Int. Cl.⁵: C07H 17/08, A61K 31/70

②② Date de dépôt : 20.11.91

Inventeur : Benedetti, Yannick
2, Allée de la 2ème DB
F-93110 Rosny sous Bois (FR)
Inventeur : Chantot, Jean-François
2, Allée Eole
F-77410 Gressy en France (FR)
Inventeur : Denis, Alexis
4, rue Lebrun
F-75013 Paris (FR)
Inventeur : Flamentin, Claude
16, rue de Flandres
F-75019 Paris (FR)
Inventeur : Le Martret, Odile
42, Avenue de Versailles
F-75016 Paris (FR)

Inventeur : Fromentin, Claude
16, rue de Flandres
F-75019 Paris (FR)
Inventeur : Le Martret, Odile
42, Avenue de Versailles
F-75016 Paris (FR)

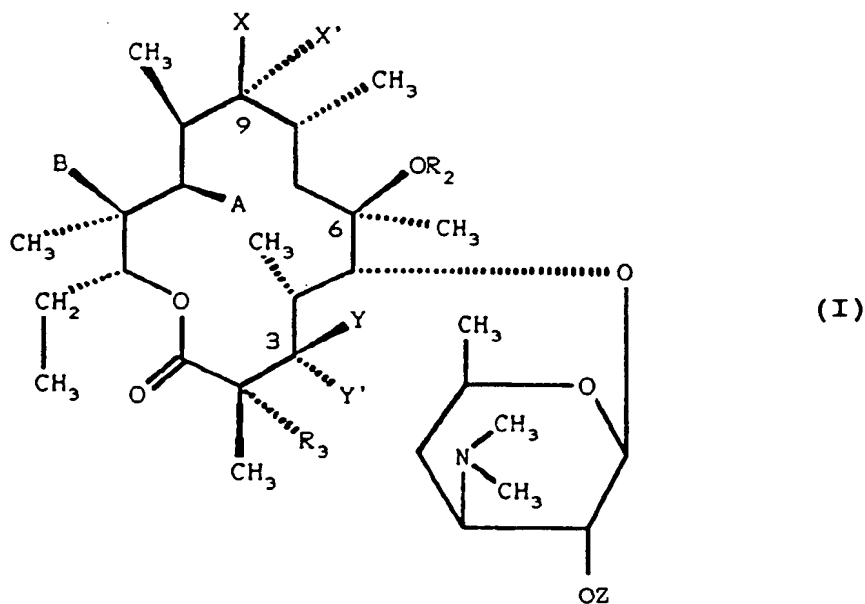
⑦4 Mandataire : Tonnellier, Marie-José et al
111, route de Noisy B.P. no 9
F-93230 Romainville (FR)

71 Demandeur : ROUSSEL-UCLAF
35, Boulevard des Invalides
F-75007 Paris (FR)

(72) Inventeur : Agouridas, Constantin
107, Boulevard de Strasbourg
F-94130 Nogent sur Marne (FR)

54 Nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus et leur application comme médicaments.

(57) L'invention concerne les composés (I) :

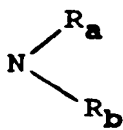


dans laquelle,
— **ou bien** X et X' forment C=O ou C=NOR avec R=H, hétérocycle, alkyle, alkényle, alkynyle, éventuellement substitué,
ou bien X représente un radical

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

EP 0 487 411 A1

BNSDOCID: <EP_0487411A1_1_>



R_a, R_b représentant H ou radical hydrocarbure ou formant avec N un hétérocycle, ou avec A un cycle 9-N, 11-O

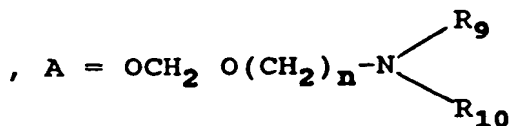
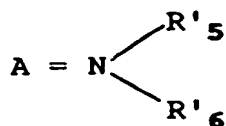
et $X' = H$,

— Y et Y' même signification que X et X',

— B = H, OR_4 , $R_4 = H$ ou forme avec A un carbonate ou un carbamate,

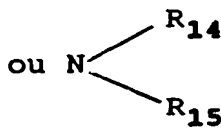
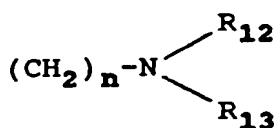
— A forme avec C une double liaison ou

— A = OR_4 , $R_4 = H$ ou forme avec B un carbonate



$R_2 = \text{alc}$ ou CONH_2 , CONHCOR_{11} ou $\text{CONHSO}_2\text{R}_{11}$, R_{11} hydrocarbure jusqu'à 18 c.

$R_3 = H$ alkyle

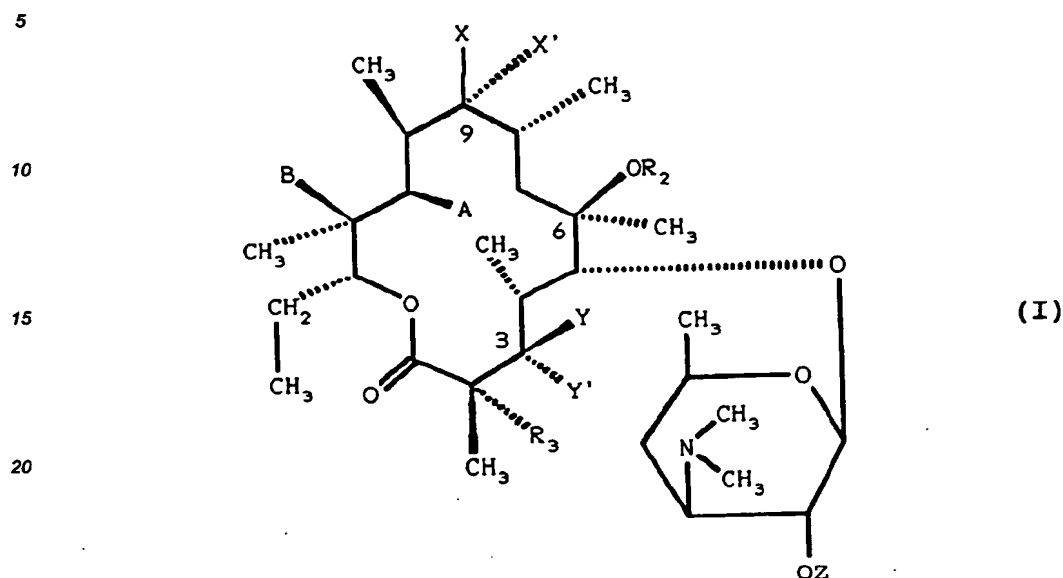


Z = H ou reste d'acide carboxylique,

et leurs sels, leur préparation, leur application comme médicaments.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

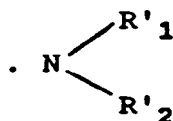


dans laquelle,

ou bien X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O ou C=NOR, dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :
 - . hydroxyle,
 - . halogène,
 - . cyano,
 - . nitro,
 - . amidinyle,
 - . guanidinyle,
 - . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
 - . alkyloxy, alkényloxy ou alkynyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
 - . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,
 - . aryle, aralkyle,
 - . aryloxy, aralkyloxy,
 - . arylthio, aralkylthio, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,

(chacun de ces radicaux alkyloxy, alkényloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : hydroxy, alkyloxy, alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alkénylthio, alkynylthio ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, amino, monoalkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, dialkylamino ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical amidinyle, guanidinyle, un radical hétérocyclique tel que défini précédemment, les radicaux aryle, aryloxy, arylthio, aralkyle, aralkyloxy et aralkylthio étant de plus éventuellement substitués par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle, aminoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthylloxycarbonyle, éthylloxycarbonyle)

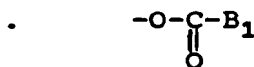


5

dans lequel :

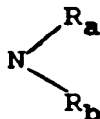
- ou bien R'_1 et R'_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux R'_1 et R'_2 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical $\text{Si}(\text{alc})_3$ ou $\text{Si}(\text{Oalc})_3$ dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,
- ou bien R'_1 et R'_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, comportant jusqu'à 12 chaînons ;
- un groupement ammonium quaternaire,
 - 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un réactif nucléophile,

25

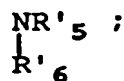


- dans lequel B_1 représente soit un radical alkyle ou alkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,
- fomyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,
 - $(\text{CH}_2)_n\text{R}'$, R' représentant le reste d'un acide aminé, et n représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,
- ou bien X représente un radical

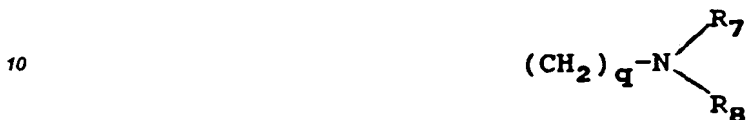
35



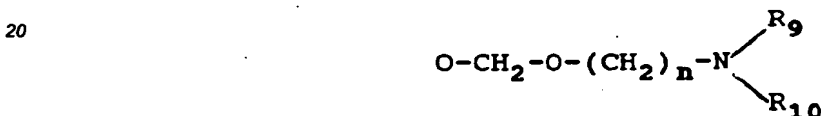
- R_a et R_b identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- R_a et R_b pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,
- R_a et R_b pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,
- et X' représente un atome d'hydrogène,
- Y et Y' identiques ou différents de X et X' ont la signification de X et X'
- B représente un atome d'hydrogène ou un radical OR_4 , R_4 représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,
- A forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,
- ou A représente un radical OR'_4 , R'_4 représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate,
- ou A représente un radical



- 5 R'_5 représentant un groupement C=O formant avec B un groupement carbamate, R'_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



- 10 R_7 et R_8 identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, q représentant un nombre entier compris entre 1 et 6,
 15 ou **A** représente un radical



- 20 R_9 et R_{10} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6,
 25 R_2 représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical CONH_2 ou CONHCOR_{11} ou $\text{CONHSO}_2\text{R}_{11}$ dans lesquels R_{11} représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,
 30 R_3 en position alpha ou bêta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical



- 35 dans lequel R_{12} et R_{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6 ou un radical



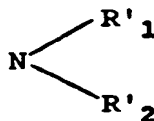
- 45 R_{14} et R_{15} identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
 50 **Z** représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter X et X' ou Y et Y' peuvent être de configuration syn ou anti ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

Comme exemple de sels d'addition des présents dérivés avec les acides minéraux ou organiques, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phos-

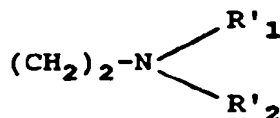
phorique et spécialement les acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfurique.

Dans la définition des produits de l'invention :

- le radical hétérocyclique est de préférence le radical pyrrolyle, pyrrolidinyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, pipéridinyle, pipérazinyle, quinuclidinyle, oxazolyle, isoxazolyle, morpholinyle, indolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, triazolyle, thiazolyle, azétidinyle, aziridinyle. On peut naturellement citer de préférence les radicaux hétérocycliques mentionnés ci-après dans la partie expérimentale,
 - le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, éthynyle, propynyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,
 - l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore, ou le brome,
 - le radical aryle est de préférence le radical phényle,
 - le radical aralkyle est de préférence un radical $(C_6H_5)-(CH_2)_a$, a étant un nombre entier compris entre 1 et 6, par exemple le nombre 1, 2, 3 ou 4 ou un radical naphthyle.
 - le radical alkyloxy est de préférence un radical méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, tert-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, sec-pentyloxy, tert-pentyloxy, néopentyloxy, n-hexyloxy, sec-hexyloxy, tert-hexyloxy.
 - le radical alkylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'atome d'oxygène par un atome de soufre, exemple : méthylthio, éthylthio De plus, l'atome de soufre peut être oxydé, exemple : méthylsulfinyle, méthylsulfonyl
 - le radical alkényloxy est de préférence un radical vinyloxy, 1-propényloxy, allyloxy, 1-butényloxy, 2-butényloxy, 3-butényloxy, 2-méthyl-1-butényloxy, pentényloxy, hexényloxy, 3-méthyl 2-butényloxy.
 - le radical alkénylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'oxygène par un soufre éventuellement oxydé.
 - le radical alkynyoxy est de préférence un radical éthynyloxy, propargyloxy, propynyloxy, butynyloxy, pentynyloxy, hexynyloxy.
 - le radical alkynylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'oxygène par un soufre éventuellement oxydé.
 - le radical aryloxy est de préférence un radical phényloxy, thiényloxy, furyloxy, thiazolyloxy, thiadiazolyloxy, oxazolyloxy, tétrazolyloxy, pyrrolyloxy, imidazolyloxy, pyrazolyloxy, isothiazolyloxy, isoxazolyloxy, triazolyloxy, thiatriazolyloxy, pyridyloxy, ainsi que les groupements condensés suivants : benzothiényloxy, benzofuryloxy, indolyloxy, benzimidazolyloxy.
 - Les groupements arylthio éventuellement oxydés correspondants peuvent bien entendu être utilisés, par exemple : phénylthio, phénylsulfonyl, phénylsulfinyle ...
 - le radical aralkyloxy est de préférence un radical benzyloxy, phényléthyloxy, phénylpropyloxy, thiénylméthyloxy, thiényléthyloxy, thiénylpropyloxy, furfuryloxy, furyléthyloxy, furylpropyloxy, thiazolylméthyloxy, thiazolyléthyloxy, tétrazolylméthyloxy, thiadiazolylméthyloxy, thiadiazolyléthyloxy.
 - Les groupements aralkylthio éventuellement oxydés correspondants peuvent bien entendu être utilisés.
- Parmi les radicaux formyle protégés, on peut citer plus spécialement les radicaux du type acétal. On préfère les radicaux suivants : 1,3-dioxolan-2-yle, diméthoxyméthyle, diéthoxyméthyle.
- Comme radicaux carboxyle estérifiés, on peut citer les radicaux alcoxycarboxyle ayant au plus 7 atomes de carbone tels que méthoxycarboxyle, éthoxycarboxyle, propyloxy-carboxyle, isopropyloxy-carboxyle, butyloxy-carboxyle.
- On peut également citer les radicaux alkyloxyalkyloxy-carboxyle tels que méthoxyméthoxycarboxyle, isopropyloxy-méthoxycarboxyle, les radicaux alkylthiométhoxycarboxyle tels que méthylthiométhoxycarboxyle, isopropylthiométhoxycarboxyle, les radicaux acyloxyalkyloxy-carboxyle tel que pivaloyloxy-méthoxycarboxyle, acétoxyéthoxycarboxyle.
- Parmi les sels formés avec le groupement carboxyle, on peut citer les sels de sodium, potassium, lithium, calcium, magnésium, ammonium ou les sels formés avec les bases organiques aminées telles que la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, le tris(hydroxyméthyl) aminométhane.
- Parmi les radicaux acyle, on peut citer notamment les radicaux acétyl, propionyle, butyryle, isobutyryle, n-valéryle, isovaléryle, tert-valéryle et pivalyle.
- L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=NOR, R conservant la même signification que précédemment.
- Parmi ces composés, l'invention a notamment pour objet, les composés de formule (I) dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical

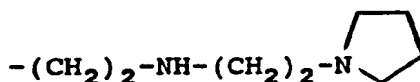


R'₁ et R'₂ conservant la même signification que précédemment, par exemple ceux dans lesquels le radical R est un radical



R'₁ et R'₂ représentant un radical alkyle, renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone et tout spécialement un radical (CH₂)₂-N(CH₃)₂,

ou R'₁ représente un atome d'hydrogène et R'₂ représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote, et tout spécialement un radical



Parmi les composés préférés de l'invention, on peut également citer les composés dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy, par exemple ceux dans lesquels R représente un radical :

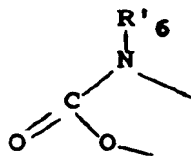


Parmi les composés préférés de l'invention, on peut encore citer les composés dans lesquels R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote et notamment un radical 3-pipéridinyle.

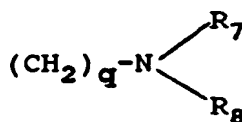
L'invention a également particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :

- les composés de formule (I) dans lesquels X et X' et Y et Y' forment ensemble un groupement C=O,
- les composés de formule (I) dans lesquels Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, R conservant sa signification précédente et notamment un radical benzyle,
- les composés de formule (I) dans lesquels R₂ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle,
- les composés de formule (I) dans lesquels R₃, représente un atome d'hydrogène, (alpha ou bêta),
- les composés de formule (I) dans lesquels A représente un radical OH,
- les composés de formule (I) dans lesquels B représente un radical OH,
- les composés de formule (I) dans lesquels A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique,
- les composés de formule (I) dans lesquels A et B forment ensemble un radical



R'_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement



R_7 et R_8 identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

Parmi ces composés, on peut citer plus particulièrement les composés dans lesquels R'_6 représente un radical aralkyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone par exemple un radical $(CH_2)_4C_6H_5$.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :

- les composés de formule (I) dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène,

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés décrits dans la partie expérimentale et notamment les produits des exemples 1, 2, 3, 7, 10, 13, 36 et 37.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram \oplus telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, suppuration pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie. Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme *Haemophilus influenzae*, *Rickettsies*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma*.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits préférés de formule (I) définis précédemment à savoir les produits des exemples 1, 2, 3, 7, 10, 13, 36 et 37 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments défini ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

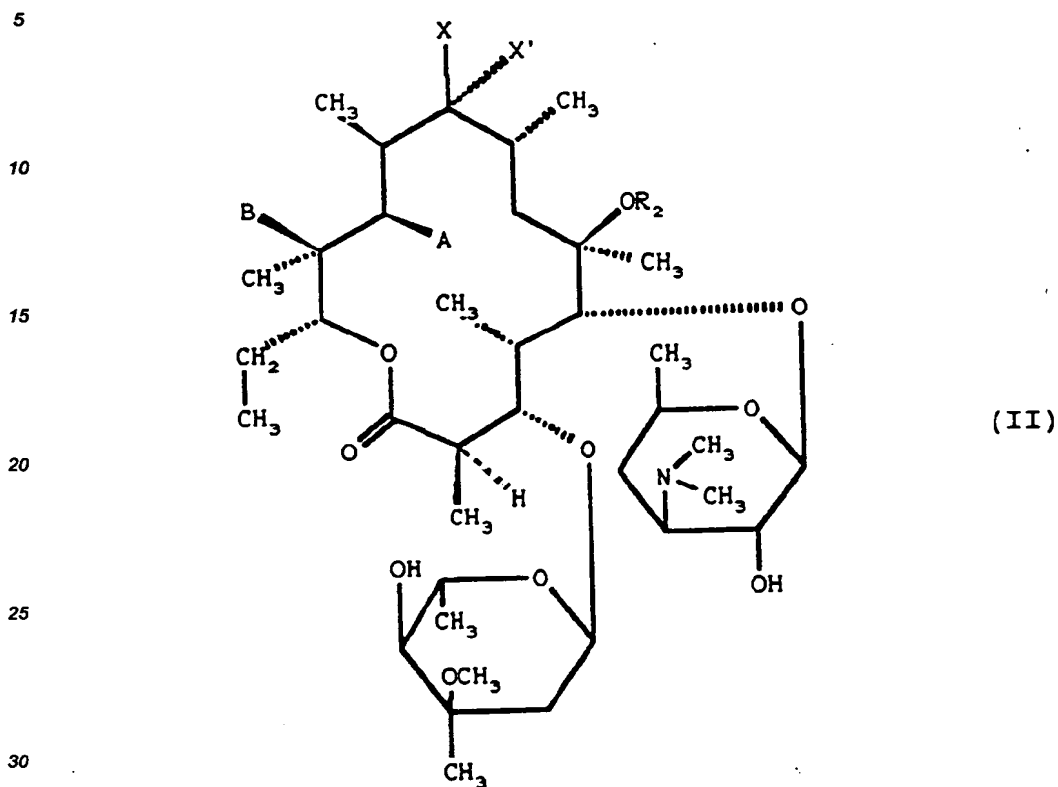
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

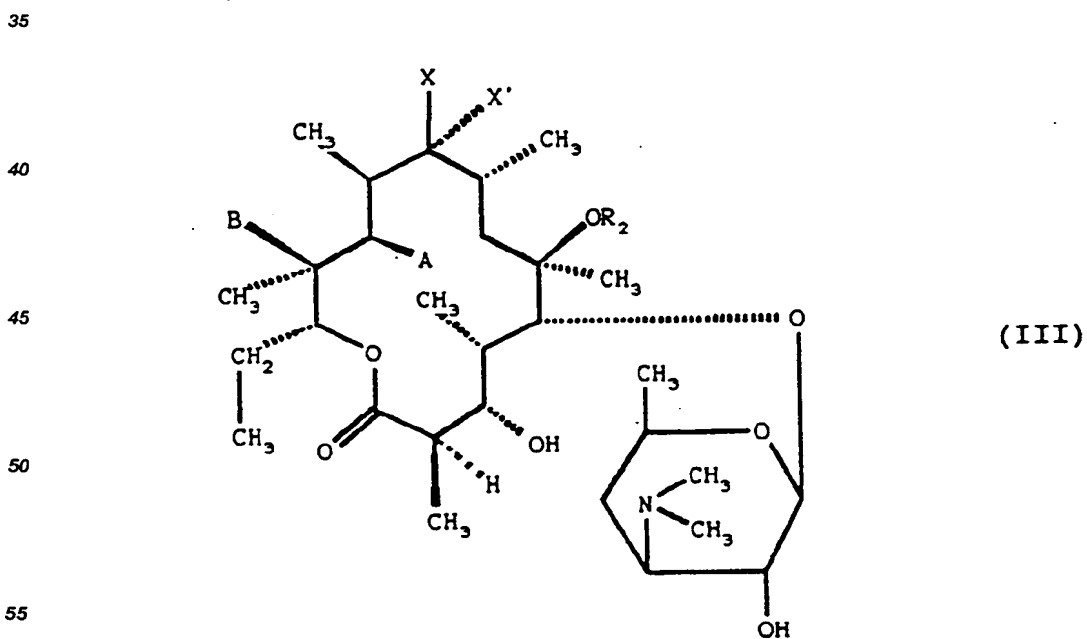
La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez

l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 1.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

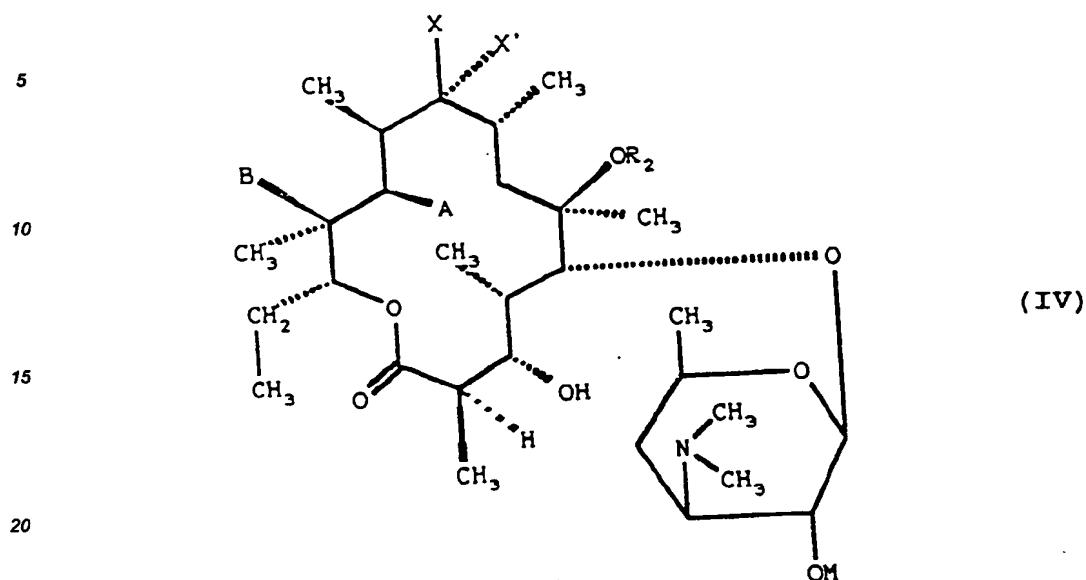


dans laquelle X, X', B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :

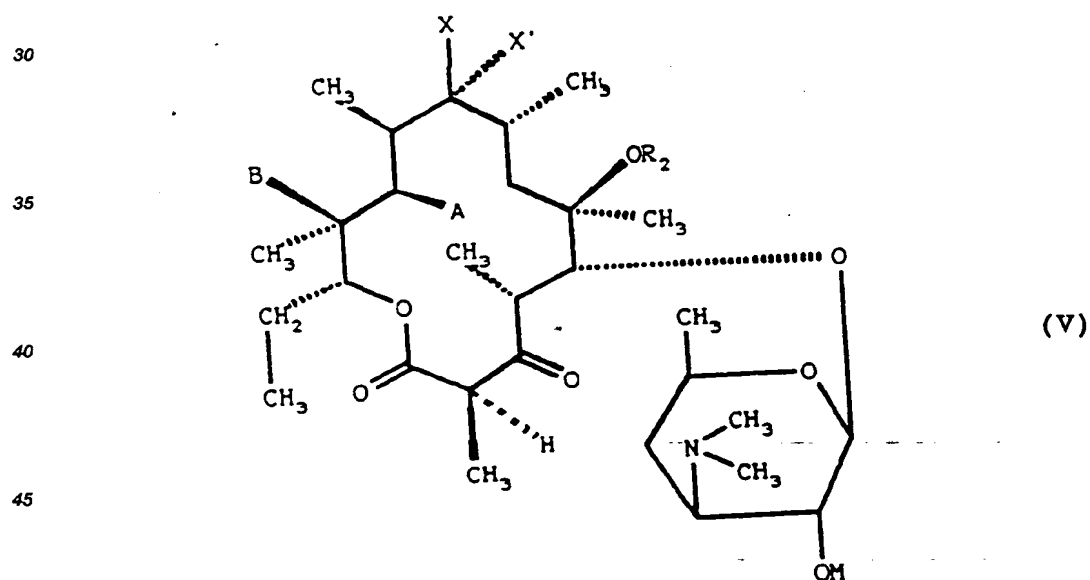


que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de

formule (IV) :

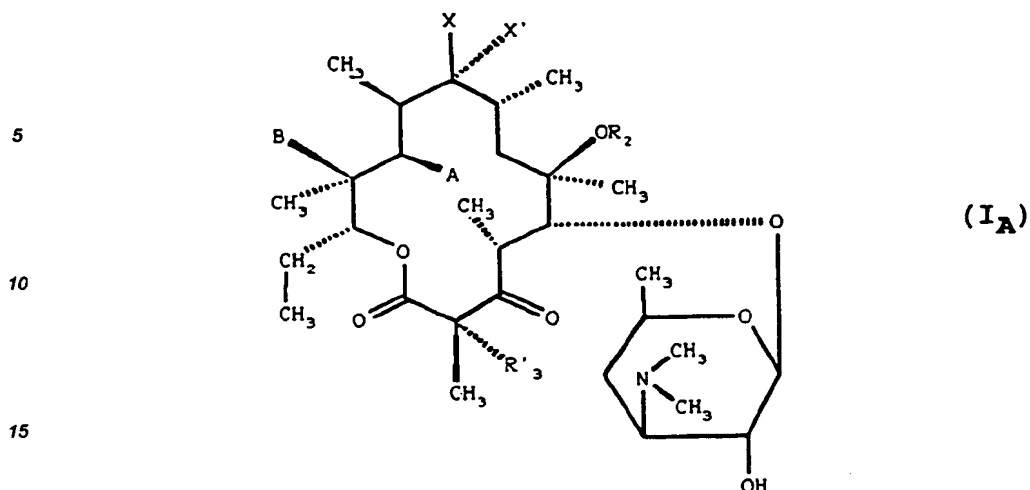


25 dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :



50 que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical R₃, R₃ ayant la même valeur que R₃ à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I_A) :

55



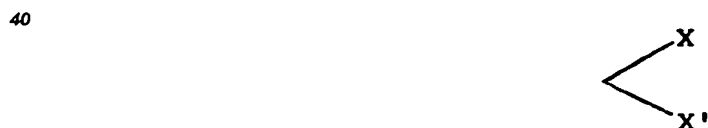
20 c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I_A) à l'action d'un agent d'oxi-

25 mation de la cétone ou bêta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le

composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

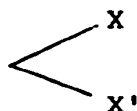
- l'hydrolyse du cladinose est réalisée au moyen de l'acide chlorhydrique aqueux ou dans le méthanol,
- le blocage de l'hydroxyle en 2' est réalisé en utilisant un acide ou un dérivé fonctionnel d'acide par exemple un anhydride d'acide, un halogénure d'acide, ou des dérivés du silicium; selon l'agent de blocage utilisé,
- 30 les produits de formule (V) peuvent constituer ou non des produits de formule (I).
- l'introduction du radical R'₃ est effectuée par des méthodes connues de l'homme du métier par exemple au moyen d'un halogénure.
- la libération de la fonction hydroxyle en 2' est effectuée par méthanolyse,
- l'oxydation de l'hydroxyle en 3 est effectuée en utilisant soit l'anhydride chromique dans l'acide sulfurique
- 35 dilué selon la réaction d'oxydation de Jones, soit des diimides en présence de diméthylsulfoxyde (DMSO),
- l'oximation de la fonction cétone peut être réalisée en une seule étape au moyen d'une hydroxylamine RONH₂ portant le substituant R' désiré soit au moyen d'une hydroxylamine H₂N-O-(CH₂)_n-Hal pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle



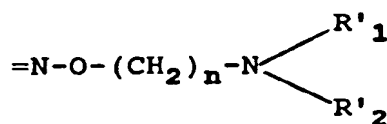
représente le groupement =N-O-(CH₂)_n-Hal, que l'on soumet si désiré à l'action d'une amine de formule



dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle



représente le groupement



que le cas échéant l'on transforme, au moyen par exemple d'un agent d'alkylation, d'acylation, de réduction pour obtenir le composé de formule (I) désiré.

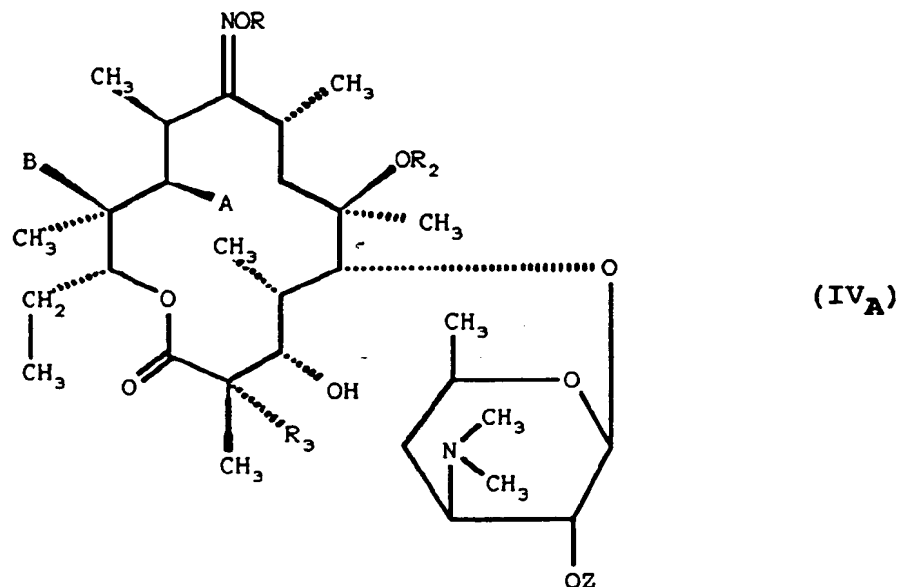
- l'estérification en 2' est réalisée selon les procédés classiques,
- la salification est réalisée au moyen d'acides selon les procédés classiques.

Les composés de formule (II) utilisés comme produits de départ sont préparés à partir des produits connus décrits dans les brevets européens 0216169, 41355 et 0180415 en utilisant les procédés décrits ci-après dans la partie expérimentale.

L'oxime de 6-O-méthyl érythromycine est décrite par exemple dans EP 0180415.

L'invention a également pour objet une variante du procédé précédent où les différentes étapes sont effectuées dans un ordre différent.

L'invention a en outre une variante du procédé décrit précédemment pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble un groupement C=NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV_A) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH₂OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV_A) correspondant saturé ou insaturé en 10(11) :



A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il y a une insaturation en 10(11), R, R₂, B et Z conservant la même signification que précédemment.

L'invention a enfin pour objet une variante du procédé pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I_A) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement céto à l'action du composé de formule NH₂OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment

un groupement C=NOR et Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifié ou salifié.

Les produits intermédiaires obtenus lors de la mise en œuvre du procédé de l'invention et le produit de formule (II) sont nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

5

EXEMPLE 1 : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

10

STADE A : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

On met en suspension dans 3 cm³ d'eau, 100 mg de produit obtenu à la préparation 1 et 0,3 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique à 22°Bé. On maintient le tout sous agitation pendant 3 heures à température ambiante.

15

On amène à pH basique en ajoutant quelques gouttes d'ammoniaque à 20 %, on ajoute 2 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle et du chloroforme. On sèche et évapore les solvants.

On chromatographie sur silice en éluant d'abord à l'acétate d'éthyle pur, puis avec le mélange acétate d'éthyletriéthylamine (98/2).

20

On obtient ainsi 50 mg de produit recherché.

ANALYSES

IR : (Nujol sur Nicolet)

CO : 1733 cm⁻¹

SM (FAB)

25

(M + H)⁺ = 676⁺

STADE B : 2'-O-acétyl 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] 3-dé (2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

30

On met en suspension dans 2 cm³ d'acétone, 150 mg du produit préparé au stade précédent, 38 mg de carbonate de potassium et 33 microlitres d'anhydride acétique. On agite la suspension ainsi obtenue pendant 20 heures.

On ajoute 1 cm³ de glace, agite pendant 5 minutes et sature avec du chlorure de sodium. On ajoute 1 cm³ d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants. On obtient 110 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice, en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (96/4). On isole 110 mg de produit recherché.

35

ANALYSES

SM (FAB)

(M + H)⁺ = 718⁺

40

STADE C : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

Stade C1 : Oxydation

45

On met en solution sous atmosphère d'argon, dans 2 cm³ de chlorure de méthylène 110 mg du produit préparé au stade précédent, 0,21 cm³ de diméthylsulfoxyde, 165 mg de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino) propyl] 3-éthyl carbodiimide (EDAC). On maintient la solution sous agitation pendant 20 minutes et ajoute 165 mg de trifluoroacétate de pyridinium. On ajoute, au bout de 2 heures, 70 microlitres de diméthylsulfoxyde et 55 mg d'EDAC. On agite 20 minutes et ajoute 55 mg de trifluoroacétate de pyridinium.

50

On ajoute 2 cm³ d'eau à la solution obtenue, on agite 10 minutes, reprend avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants. On obtient 240 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle, triéthylamine (95/5). On obtient 85 mg de produit recherché.

55

Stade C2 : Libération de l'hydroxyle en 2'

On met en solution dans 3 cm³ de méthanol 85 mg du produit obtenu précédemment. On agite pendant

24 heures. On évapore le solvant sous pression réduite. On obtient un produit que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (95/5). On obtient 75 mg de produit recherché.

ANALYSES

IR : (CHCl₃ sur Nicolet)

5 OH : 3606, 3510, 3415 cm⁻¹

C=O : 1744, 1714 cm⁻¹

UV : max 287 nm ϵ =10900

SM : (FD)

M⁺ = 673⁺

10 RMN : (CDCl₃, 400 MHz, δ ppm)

3,86 (H₂), 3,12 (H₄), 4,31 (H₅), 1,39 (CH₃ en 6), 2,74 (OCH₃ en 6), 3,56 (H₈), 2,5-2,65 (H₁₀, CH₂-N), 3,89 (H₁₁), 1,22 (12-CH₃), 5,17 (H₁₃), 0,86 (H₁₅), 4,09 (O-CH₂-CH₂), 2,27 (CH₃-N), 0,97-1,16-1,26-1,3-1,32 (CH₃), 4,31 (H'₁), 3,19 (H'₂), 2,5 (H'₃), 3,64 (H'₅).

[α]_D = +4° (c = 0,5 % CHCl₃).

15

PREPARATION 1 : 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 6-O-méthyl érythromycine

On met en solution sous atmosphère d'azote dans 1,5 cm³ de diméthylsulfoxyde, 160 mg de chlorhydrate de chloro 2-N,N-diméthylamine. On ajoute 60 mg d'hydruide de sodium à 50 % dans l'huile. On agite pendant 20 30 minutes sous atmosphère d'azote et ajoute 380 mg de 9-oxime de 6-O-méthyl érythromycine, 0,5 cm³ de tétrahydrofurane et 30 mg d'hydruide de sodium. On maintient la solution ainsi obtenue pendant 4 heures sous atmosphère d'azote.

On ajoute quelques gouttes d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On ajoute 20 cm³ d'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée en carbonate acide de sodium, puis avec une solution 25 aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium. On évapore les solvants. On obtient un résidu que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange de chloroforme, méthanol, ammoniac 97/7/0,5. On obtient 200 mg de produit recherché.

[α]_D = -99° (c = 1 %, chloroforme).

Spectre IR : (CHCl₃)

30 OH : 3600 cm⁻¹

C=O : 1728 cm⁻¹

C=N : 1626 cm⁻¹

Spectre de masse : (FAB)

(M + H)⁺ = 834⁺

35

EXEMPLE 2 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

STADE A : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

En opérant comme à l'exemple 1, stade A à partir de 1,7 g du produit obtenu à la préparation 2, on a obtenu 1,25 g du produit recherché.

[α]_D = -28° \pm 1,5° (c = 0,95 % CHCl₃).

45 Spectre IR : (CHCl₃ sur Nicolet)

OH : 3420 cm⁻¹

C=O : 1725 cm⁻¹

C=N : 1636 cm⁻¹

Spectre de masse : (FAB)

50 (M + H)⁺ = 693⁺

STADE B : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 2'-O-acétyl 3-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

55 En opérant comme à l'exemple 1 stade B, à partir de 346 mg du produit obtenu au stade A, on a obtenu 351 mg du produit recherché.

ANALYSES

IR : (CHCl₃ sur Nicolet)

OH : 3620, 3600 cm^{-1}

C=O : 1730 cm^{-1}

SM : (FAB)

(M + H)⁺ = 735⁺

5 [alpha]_D = -52,5° ± 1° (c = 1 % CHCl₃)

STADE C : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 2'-O-acétyl 3-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

10 On met en solution dans 100 cm³ d'acétone, 4 g de produit préparé au stade B et 2,71 cm³ de réactif de Jones. On agite le mélange réactionnel 1 heure à 0°C.

On ajoute 10 cm³ de 1-propanol et poursuit l'agitation à 0°C durant 20 minutes. On évapore l'acétone sous pression réduite. On reprend le résidu avec 50 cm³ de chlorure de méthylène et 20 cm³ d'eau. On amène à pH 8 avec du carbonate de potassium. On extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche sur sulfate
15 de magnésium, filtre puis évapore à sec sous pression réduite. On obtient 4,5 g de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyletriéthylamine 98-2), on obtient 2,45 g du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃ sur Nicolet)

C=N : 1630 cm^{-1}

C=O : 1742, 1716 cm^{-1}

20 OH : 3510, 3410 cm^{-1}

STADE D : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

25 En opérant comme au stade C₂ de l'exemple 1, à partir de 300 mg du produit obtenu au stade C ci-dessus, on obtient 0,27 g du produit recherché.

ANALYSES

IR : (CHCl₃ sur Nicolet)

OH : 3430, 3505 cm^{-1}

30 C=O : 1744, 1714 cm^{-1}

RMN : (CDCl₃, 400 MHz)

0,86 ppm (CH₃ éthyle), 1,00-1,17 ppm 1,26-1,30-1,32 ppm (CH₃ non attribués), 1,23 ppm (CH₃ en 12), 1,38 ppm (CH₃ en 6), 2,37 ppm (N(CH₃)₂), 2,61 ppm (H₁₀ et H₃), 2,73 ppm (OCH₃ en 6), 3,13 ppm (H₄), 3,26 ppm (H₂), 3,38 ppm (OCH₃ de MEM), 3,53 ppm, 3,76 ppm (OCH₂CH₂O de MEM), 3,59 ppm (H₅), 3,70 ppm (H₈),
35 3,86 ppm (H₂), 3,91 ppm (H₁₁), 4,33 ppm (H₄ et H₅), 5,14 ppm (OCH₂O), 5,18 ppm (H₁₃).

SM : pic moléculaire (M⁺) : 690⁺

PREPARATION 2 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 6-O-méthyl érythromycine

40 A une solution de 15,2 g de 9-oxime de 6-O-méthyl érythromycine dans 80 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute, à +5°C, 1,35 g de méthylate de sodium, on agite 15 minutes à +5°C puis ajoute en 1 heure : 2,85 cm³ de chlorure de (2-méthoxy éthoxy) méthyle en solution dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne ; on agite 30 minutes à +5°C puis laisse revenir à température ambiante. On évapore le tétrahydrofuranne sous pression réduite, reprend le résidu avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie
45 le résidu (16,1 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol-ammoniaque 95-5-0,1) on obtient une première fraction de 8,1 g puis une seconde fraction de 3,56 g du produit recherché.

Spectre IR (CHCl₃)

OH : 3600 cm^{-1}

C=O : 1728 cm^{-1}

50 C=N : 1630 cm^{-1}

Spectre de masse (FAB)

(M + H)⁺ : 851⁺

55

EXEMPLE 3 : 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

STADE A : 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

On met en suspension dans 3 cm³ d'eau, 380 mg de 6-O-méthyl érythromycine. On ajoute 0,3 cm³ d'acide chlorhydrique 22°Bé. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 2 heures.

On amène à pH basique (> 8) en ajoutant quelques gouttes d'ammoniaque à 20°C, puis dilue avec 5 cm³ d'acétate d'éthyle. On sature la phase aqueuse avec du chlorure de sodium, décante et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. On obtient 350 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice, en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (96-4). On obtient 200 mg de produit recherché.

Spectre IR (CHCl₃ sur Nicolet)

OH : 3450 cm⁻¹

C=O : 1725, 1689 cm⁻¹

Spectre de masse (FAB)

(M + H)⁺ : 590⁺

STADE B : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

On met en solution sous agitation et sous atmosphère d'azote, dans 4 cm³ d'acétone 310 mg du produit préparé au stade précédent, 80 microlitres d'anhydride acétique et 90 mg de carbonate de potassium. Au bout de 12 heures à la température ambiante, on ajoute 20 microlitres d'anhydride acétique et 10 mg de carbonate de potassium. On agite à nouveau 12 heures à température ambiante.

On ajoute de la glace, agite et extrait avec du chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant.

On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (96-4). On obtient le produit recherché.

ANALYSE :

Spectre de masse (FAB)

(M + H)⁺ : 631⁺

STADE C : 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

Stade C1 : Oxydation

On met en solution dans 5 cm³ de chlorure de méthylène, 420 mg de produit préparé au stade précédent, 0,84 cm³ de diméthylsulfoxyde, 0,84 g de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino) propyl] 3-éthyl carbodiimide. On agite la solution obtenue pendant 4 heures à la température ambiante.

On ajoute 4 cm³ d'eau à la solution. On agite 10 minutes et reprend avec 20 cm³ de chlorure de méthylène. On lave à l'eau. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants.

On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange éther isopropylique-triéthylamine (9-1). On obtient 130 mg de produit recherché.

Stade C2 : Hydrolyse

En opérant comme au stade C2 de l'exemple 1, à partir de 130 mg du produit préparé ci-dessus, après chromatographie sur silice (éluant : éther isopropylique-triéthylamine (9-1)), on obtient 100 mg de produit recherché.

ANALYSES

IR : (CHCl₃ sur Nicolet)

OH : 3475 cm⁻¹

C=O : 1745, 1714, 1689 cm⁻¹

SM : (M + H)⁺ = 588⁺

RMN : (CDCl₃, 300 MHz, δ ppm)

3,86 (H₂), 2,6 (H₄), 1,35 (6-CH₃), 2,7 (6-OCH₃), 3,1 (H₈), 2,97 (H₁₀), 3,91 (H₁₁), 1,22 (H₁₂), 5,12 (H₁₃), 0,86 (H₁₅), 4,32 (H₁), 3,18 (H'₂), 2,46 (H'₃), 2,26 (N-CH₃), 3,57 (H'₅).
[alpha]_D = +21° (C = 0,5 %, CHCl₃)

5 EXEMPLE 4 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-[(phénylméthoxy) imino] érythromycine

On met en solution dans 10 cm³ d'éthanol, 500 mg de produit préparé à l'exemple 2. On ajoute 172 micro-
litres de triéthylamine et 543 mg de chlorhydrate de 0-benzylhydroxylamine. On porte au reflux. On maintient
10 le reflux pendant 4 jours. On ajoute 172 microlitres de triéthylamine et 543 mg de chlorhydrate de 0-benzyl
hydroxylamine. On maintient le reflux pendant encore 3 jours. On filtre le milieu réactionnel. On évapore les
solvants. On reprend le résidu au chlorure de méthylène et à l'eau. On neutralise avec de l'ammoniaque. On
décante, extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène. On réunit les phases organiques, les lave
à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec. On obtient 800 mg d'une huile que l'on chro-
15 matographie sur silice, en éluant d'abord à l'acétate d'éthyle seul, puis avec un mélange AcOEt/TEA (99-1).
On récupère 500 mg d'un solide que l'on purifie par HPLC préparative.

Eluant : acétonitrile-acétate d'ammonium 0,2M (4-1)

On récupère : 130 mg du produit recherché.

RMN : (CDCl₃) 300 MHz

20 0,86 (t) ppm (CH₃ éthyle), 0,90 à 1,45 (les autres méthyles), 2,27 (s) (N(Me)₂), 2,90 (dq) (H₁₀), ~2,30 (m) (H₃),
~3,28 (m) (H₄ ou H₅, blindé), 4,52 (q) (H₂), 2,70 (s) (6-OMe), 3,54 (m) et 3,76 (m) (OCH₂CH₂O de MEM), ~5,13
(OCH₂O de MEM et OCH₂φ), 4,00 (s large) (H₁₁), 4,59 (d) (H₁), 3,18 (dd) (H₂), 4,01 (d) (H₅), 5,29 (dd) (H₁₃),
~7,31 (Phényle).

Spectre de masse : Pic moléculaire (M+H)⁺ = 796⁺

25 Spectre IR : (CHCl₃ sur Nicolet)

OH : ~3600 cm⁻¹ + associé complexe

C=O : 1730 "

C=N : ~1636 "

1606 "

30 Aromatique : 1494 "

EXEMPLE 5 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 3-(hydroxyimino) 6-O-méthyl érythromycine

35 On met en solution dans 12,5 cm³ d'éthanol, 110 mg du produit préparé à l'exemple 4. On ajoute 52 mg
de palladium à 10 % sur charbon actif. On maintient sous pression d'hydrogène pendant 2 jours. On filtre. On
évapore. On obtient un produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange éther
isopropylique-méthanol-triéthylamine (90-5-5). On récupère 39 mg de produit recherché (1 isomère).

RMN : (CDCl₃) 300 MHz

40 0,87 (t) ppm (CH₃ éthyle), 0,99 (d) 1,18 (d) 1,26 (d) 1,40 (d) (les autres méthyles), 1,23 (s) (12-Me), 1,36 (s)
(6-Me), 2,23 (s) (N(Me)₂), 2,90 (dq) (H₁₀), ~2,30 (m) (H₃, + 1 autre H), 4,49 (q) (H₂), 2,86 (s) (6-OMe), 3,38 (s)
(OMe de MEM), 3,54 (m) et 3,76 (m) (OCH₂CH₂O de MEM), 5,15 (OCH₂O de MEM), 4,56 (d) (H₁), 3,27 (dd)
(H₂), 4,05 (s large) 4,20 (d) (H₈ et H₁₁), 5,31 (dd) (H₁₃), ~3,31 ; 4,39 (s) ; 1,80 (H mobiles),

SM : Pic moléculaire M⁺ = 705⁺

45 IR : (CHCl₃ sur Nicolet)

OH : ~3590 cm⁻¹ + associé

C=O : 1725 "

50 EXEMPLE 6 : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 2-méthyl 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

STADE A : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 2'-O-acétyl 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 2-méthyl 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

55 On met en solution dans 1 cm³ de chlorure de méthylène, 0,1 g de produit préparé à l'exemple 2, stade C
et 17 micro-litres d'iodure de méthyle. On ajoute ensuite 0,046 g d'hydrogènesulfate de tétrabutylammonium,
0,20 cm³ d'eau et 0,27 cm³ d'une solution normale de soude. On agite pendant 5 heures. On extrait au chlorure
de méthylène. On lave à l'eau. On réunit les phases organiques, les sèche. On filtre. On évapore à sec sous

pression réduite. On reprend à l'acétate d'éthyle et filtre. On évapore à sec le filtrat. On obtient 130 mg de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2). On obtient 49 mg de produit recherché $r_f = 0,2$.

ANALYSES

5 RMN : (CDCl₃, 300 MHz)

On note la disparition du proton en 2 et une modification du proton H₄.

0,85 ppm (CH₃(-CH₂)), 0,99 - 1,28 - 1,88 ppm (CH₃(-CH)), 1,25 - 1,36 - 1,50 ppm (CH₃(-C)), 2,03 ppm (OAc), 3,30 ppm (dq, J = 3 et 7 Hz) (H₄), 3,4 à 3,8 ppm (OCH₂CH₂O).

10 **STADE B** : 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 2-méthyl 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

On met en solution dans 5 cm³ de méthanol, 0,095 g de produit préparé comme au stade A. On agite 24 heures à température ambiante. On obtient 0,95 mg de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2). On obtient 46 mg de produit recherché.

15

ANALYSES :

RMN : (CDCl₃, 300 MHz)

On note la disparition des protons du groupe "OAc". 0,85 ppm (CH₃(-CH₂)), 0,99 - 1,18 - 1,23 - 1,35 ppm (CH₃(-CH)), 1,26 - 1,32 - 1,37 - 1,52 ppm (CH₃(-C)), 2,82 ppm (6-OMe), 3,54 à 3,76 ppm (OCH₂CH₂O), 3,35 - 4,33 ppm (H mobiles).

20

SM : (M+H)⁺ : 705⁺

EXEMPLE 7 : 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

25

STADE A : 2'-acétate 11,12-carbonate cyclique de 3-O-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

A une suspension de 876 mg de 2'-acétate 4''-(phénylméthyl carbonate) 11,12-carbonate cyclique de 6-O-méthyl érythromycine (obtenu selon W. R. Baker, J. D. Clark, R. L. Stephens et K. H. Kim, J. Org. Chem., 1988, 53, 2340-2345) dans 25 cm³ de méthanol, on ajoute 952 microlitres d'acide chlorhydrique 22°Be. On agite 16 heures à température ambiante, on évapore le méthanol, neutralise le milieu avec de la soude 2N. On extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice, éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (95-5), on recueille 463 mg de produit recherché.

35

Spectre de RMN : (CDCl₃) 300 MHz

0,87 (t) ppm (CH₃ de l'éthyle), 1,28 (s) (6-Me), 0,94 (d) - 1,11 (d) - 1,19 (d) - 1,24 (d) - 1,25 (d) (autres Me), 1,49 (s) (12-Me), 2,06 (s) (OAc), 2,26 (s) (N(Me)₂), 2,5 à 2,75 (H₂, H₃, H₈), 2,95 (q) (H₁₀), 2,92 (s) (6-OMe), 3,49 (m) (H₅, et H₉), 3,70 (d, J=2,5) (H₆), 4,73 (s) (H₁₁), 4,58 (d, J=7,5) (H₁), 4,75 (dd) (H₂), 5,13 (dd) (H₁₃).

40

STADE B : 2'-acétate de 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

A une solution de 368 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus, on ajoute 962 microlitres de diméthyl sulfoxyde et 752 mg de chlorhydrate de 1-éthyl 3-(3-diméthylamino propyl) carbodiimide (EDAC), on agite 20 minutes à température ambiante et ajoute 742 mg de trifluoroacétate de pyridinium et l'on poursuit l'agitation 16 heures. On ajoute 10 cm³ d'eau, agite et extrait avec du chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche, filtre et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice, éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2). On obtient 278 mg de produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

50

STADE C : 11,12-carbonate cyclique de 3-de[(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

On agite 16 heures à température ambiante 278 mg du produit obtenu au stade B, en solution dans 20 cm³ de méthanol. On évapore le solvant et chromatographie le résidu (245 mg auxquels sont ajoutés 75 mg d'une précédente préparation) sur silice, on obtient ainsi 254 mg de produit recherché que l'on cristallise dans l'éther pour recueillir 176 mg de produit attendu.

55

[alpha]_D + 63° (C = 0,45 %, CHCl₃)

Spectre de RMN : (CDCl₃) 400 MHz ppm

2,65 (s) (6-OCH₃), 2,68 (m) (H₈), 2,97 (q) (H₁₀), 3,04 (q) (H₄), 3,18 (dd) (H₂), 3,81 (q) (H₂), 4,31 (d) (H₁), 4,18 (d) (H₃), 4,61 (H₁₁).

EXEMPLE 8 : (9S) 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-(1-pipéridinyl) érythromycine

STADE A : 9-deoxo 9-imino 6-O-méthyl érythromycine

A une solution de 8,4 g de 9-oxime de 6-O-méthyl érythromycine (obtenue selon EP 0180415) avec 220 cm³ de méthanol et 44 g d'acétate d'ammonium, on ajoute : 45,1 cm³ de chlorure de titane à 15 %. On agite 3 heures à température ambiante, verse sur 500 cm³ de chlorure de méthylène. On ajoute une solution à 10 % de carbonate de potassium, filtre, décante, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 7,08 g du produit attendu, que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

STADE B : 9-amino 9-deoxo 6-O-méthyl érythromycine

7,0 g du produit obtenu au stade précédent sont mis en solution dans 140 cm³ d'acide acétique et réduits catalytiquement en présence de 700 mg d'oxyde de platine à 80 %, sous atmosphère d'hydrogène à une pression de 1400 mbar. L'absorption terminée, on filtre, lave avec du chlorure de méthylène et évapore à sec. On reprend avec du chlorure de méthylène, lave avec une solution de bicarbonate de sodium, sèche et évapore à sec, on obtient 6,71 g du produit attendu que l'on utilise tel quel pour le stade suivant.

STADE C : 9-amino 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 9-déoxo 6-O-méthyl érythromycine

On agite pendant 5 heures à température ambiante, 2 g du produit obtenu ci-dessus, avec 40 cm³ d'eau et 1 cm³ d'acide chlorhydrique 22°Bé. On ajoute, ensuite, du chlorure de sodium puis amène à pH 8-9, avec de l'ammoniaque. On extrait avec du chlorure de méthylène et amène à sec sous pression réduite. Le résidu (2,2 g) est chromatographié sur silice, éluant acétate d'éthyle-méthanol-triéthylamine (92-5-3). On obtient 1,22 g du produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE D : (9S) 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 9-deoxo 6-O-méthyl 9-(1-pipéridinyl) érythromycine

A une solution de 0,59 g du produit obtenu au stade C, dans 2,8 cm³ de méthanol, on ajoute 0,28 cm³ d'acide acétique et 0,6 cm³ de glutaraldéhyde à 50 % dans l'eau puis 0,125 g de cyanoborohydrure de sodium. On agite 1 heure 30 à température ambiante. On verse le milieu réactionnel sur 90 cm³ d'une solution aqueuse de phosphate monosodique à 5 %, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 0,7 g de résidu que l'on chromatographie sur silice (éluant acétate d'éthyle-triéthylamine (98-2)). On obtient 328 mg de produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃ sur Nicolet)

OH complexe 3490 - 3390 cm⁻¹

C=O 1723 cm⁻¹

Spectre de RMN : (CDCl₃) 300 MHz

0,85 (t) ppm (CH₃ éthyle), 1,01 (s) (12-CH₃), 1,28 (s) (6-CH₃), 2,72 (dq) (H₂), 3,84 (dl) (H₃), ~ 1,54 (m) (H₄), ~ 3,39 (masqué) (H₅), 3,10 (s) (6-OMe), 5,02 (dd) (H₁₃), 1,47 (m) et 1,89 (m) (CH₂ éthyle), 3,93 (s) (H₁₁), 2,85 à 3,1 (m) (H₉ et H₁₀), 2,65 (mélange) et 2,86 (mélange) (NCH₂), 4,62 (d) (H₁), 3,24 (dd) (H₂), 2,50 (m) (H₃), 1,27 (m) et 1,66 (m) (CH₂ en 4'), 3,53 (m) (H₅).

STADE E : (9S) 2'-acétate de 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 9-deoxo 6-O-méthyl 9-(1-pipéridinyl) érythromycine

A une solution de 160 mg du produit obtenu au stade D, dans 9 cm³ d'acétone, on ajoute 242,8 mg de carbonate de potassium et 172,7 microlitres d'anhydride acétique. On agite 72 heures à température ambiante. On coule le milieu réactionnel sur de la glace, extrait avec de l'éther, lave avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore à sec, on obtient 164 mg du produit recherché.

Spectre IR : (CHCl₃ sur Nicolet)

OAc 1743 cm⁻¹

lactone 1723 cm⁻¹

OH ~ 3520 cm⁻¹

Spectre de RMN : (CDCl₃) 250 MHz

0,84 (t) ppm (CH₃ éthylique), 1,05 à 1,30 (CH₃ des CH₃CH), 2,11 (s) (OAc), 3,12 (s large) (6-OMe), ~ 5,01 (H₁₃),
 5 3,94 (s large) (H₁₁), 2,6 à 3,1 (CH₂N et H₂, H₉, H₁₀), 4,85 (d) (H₁), 4,65 (dd) (H₂), ~ 3,46 (H₅).

STADE F : (9S) 2'-acétate de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-pyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-(1-pipéridinyl) érythromycine

10 On opère comme au stade B de l'exemple 7, à partir de 207 mg de produit obtenu comme au stade E, en utilisant 489 microlitres de diméthyl sulfoxyde, 374 mg de [1-éthyl 3-(3-diméthyl aminopropyl) carbodiimide] (E.D.A.C.) et 374 mg de trifluoroacétate de pyridinium. Après chromatographie sur silice (éluant éther isopropylique-méthanol-triéthylamine (95-5-5)) on obtient 120 mg du produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

15 **STADE G :** (9S) 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-(1-pipéridinyl) érythromycine

20 On opère comme au stade C de l'exemple 7, à partir de 120 mg du produit obtenu au stade E, ci-dessus. Après chromatographie sur silice (éluant éther isopropylique-méthanol-triéthylamine (95-5-5)) puis Microbondapack® C18 éluant : acétonitrile-eau (80-20) (avec 0,075 % d'acide trifluoroacétique), on obtient 70 mg du produit recherché.

[alpha]_D + 39° (C = 1 % CHCl₃)

Spectre de RMN : (CDCl₃) 300 MHz

25 0,88 (t) ppm (CH₃ éthylique), 1,08 (s) (12-Me), 1,23 (s) (6-Me), 1,01 à 1,28 ; 1,44 (d) (CH₃ des CH₃CH), 2,34 (s) (N(Me)₂), 2,5 à 2,8 (CH₂N, H₃ et autres), 3,13 (s) (OMe), 3,51 (m) (H₉ et H₂), 3,22 (s) (H₁₁), 3,98 (q) (H₂), 4,35 (d) (H₁), 4,78 (d) (H₅), 5,05 (dd) (H₁₃).

30 **EXEMPLE 9 :** (9S) 9-amino 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

STADE A : 2'-(phénylméthyl carbonate) de 3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 9-deoxo 6-O-méthyl 9-[(phénylméthoxy) carbonyl] amino] érythromycine

35 A un mélange de 1,5 g de produit obtenu au stade C de l'exemple 8 avec 11 cm³ de dioxanne et 0,88 g de carbonate de potassium, on ajoute 0,8 cm³ de chloroformiate de benzyle. On agite 5 heures à température ambiante et ajoute 0,44 g de carbonate de potassium et 0,4 g de chloroformiate de benzyle. On poursuit l'agitation encore 2 heures, reprend avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore à sec sous vide. On chromatographie le résidu (2,5 g) sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol-triéthylamine (96-3-1)). On obtient 1,71 g du produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE B : (9S) 2'-(phénylméthyl carbonate) de 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-[(phénylméthoxy) carbonyl] amino] érythromycine...

45 On opère comme au stade B de l'exemple 7, à partir de 2 g de produit obtenu comme au stade A ci-dessus, en utilisant 1,5 cm³ de diméthylsulfoxyde, 1,8 g de E.D.A.C. et 1,8 g de trifluoroacétate de pyridinium. Après chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol (97-3), on obtient 757 mg de produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

50 **STADE C :** (9S) 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxo 6-O-méthyl 3-oxo 9-[(phénylméthoxy) carbonyl] amino] érythromycine

On opère comme au stade C de l'exemple 7, à partir de 0,75 g du produit obtenu ci-dessus. Après chromatographie sur silice, on recueille 372 mg du produit recherché, utilisé tel quel pour le stade suivant.

55

STADE D : (9S) 9-amino 3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 9-deoxy 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

On agite 24 heures sous pression d'hydrogène (1,5 bar) 150 mg du produit obtenu au stade E, 6 cm³ d'acide acétique et 150 mg de palladium à 9,5 % sur charbon actif. On filtre, lave avec de l'éthanol et évapore à sec. On reprend le résidu avec du chlorure de méthylène, lave avec de la soude 2N puis à l'eau, sèche et évapore à sec. Après chromatographie sur silice (éluant chloroforme-méthanol-ammoniaque (9-1-0,1)) on obtient 50 mg du produit recherché.

Spectre de RMN : (CDCl₃) ppm

1,88 (H₈), 1,94 (H₁₀), 2,48 (H_{3'}), 2,55 (H₉), 3,08 (H₄), 3,28 (H₂), 3,65 (H₁₁), 3,8 (H₂), 4,3 (H₁), 5,13 (H₁₃).

EXEMPLE 10 : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[(1-phénylbutyl)imino]] érythromycine

Stade A : 2'-acétate de 11,12-dideoxy-3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine

On introduit 649 mg de 2'-acétate-4''-(phénylméthyl carbonate) de 11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl [(4-phénylbutyl)imino]] érythromycine dont la préparation est décrite ci-après dans une solution renfermant 13 cm³ de méthanol et 0,23 cm³ d'acide chlorhydrique concentré. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 48 heures à la température ambiante. On évapore le méthanol sous pression réduite et ajoute 10 cm³ d'acétate d'éthyle. On glace, neutralise et décante. On extrait la phase aqueuse de l'acétate d'éthyle, lave et sèche. On obtient 626 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice : éluant acétate d'éthyle, méthanol (95-5). On obtient ainsi 339 mg du produit recherché.

Spectre IR dans CHCl₃

OH 3618cm⁻¹

3594cm⁻¹

C=O 1740cm⁻¹

1711cm⁻¹

C₆H₅C 1492cm⁻¹

Spectre de masse pic moléculaire 789,6 = MH⁺

Spectre RMN CDCl₃ 300MHz

2,45-2,8 (m) CH₂Ph+H₂+H₈+H₃,ax

3,42 (dd) H₃

3,65 (m) CH₂N-C=O

4,76 (dd) H₂,ax

7,11-7,28 aromatiques

Stade B : 2'-acétate de 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine

On verse à 21° C, une solution renfermant 300 mg de produit préparé au stade précédent et 2,15 cm³ de chlorure de méthylène dans une suspension renfermant 0,4 cm³ de DMSO, 1,6 cm³ de chlorure de méthylène et 438 mg d'EDAC. On maintient le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante pendant 30 minutes. On refroidit à 15° C et introduit une solution de 438 mg de trifluoroacétate de pyridinium dans 1,5 cm³ de chlorure de méthylène. On lave par une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 348 mg d'un produit que l'on utilise tel quel dans le stade suivant. rf = 0,13.

	RMN CDCl_3	ppm
	2,07 (s)	$\text{OC}(\text{CH}_3)$ \parallel O
5	3,00	H_4
	3,89 (q)	H_2
	3,66 (m)	$\text{CH}_2\text{-N-C}$ \parallel O
10	7,10 à 7,30	H aromatique
	4,74 (dd)	H_2

- 15 **STADE C** : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyrannosyl oxy)]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl)imino]]-érythromycine

On met en suspension 278 mg de produit préparé au stade précédent dans 3 cm³ de méthanol. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 60 heures à la température ambiante. On chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On évapore le méthanol sous pression réduite. On obtient 280 mg d'un produit que l'on chromatographie avec un mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1). On obtient 133mg de produit recherché.

Spectre IR :

OH : 3440cm⁻¹
 25 C=O : 1747cm⁻¹
 1711cm⁻¹

RMN

2,49 (dd) H_3
 3,20 dd H_2
 30 3,10 H_4
 3,86 H_2

Préparation du produit de départ de l'exemple 10.

On introduit sous atmosphère d'argon, 830 mg de 4-phényl-butylamine dans une suspension renfermant 1,17 g de 2'-acétate-12-(1H-imidazole-1-carboxylate)-4''-(phénylméthyl carbonate) de 10,11-didehydro-11-deoxy-6-O-méthyl-érythromycine préparé comme indiqué dans J. Org. Chem. (1988) 53,2340-2345, 2,7 cm³ de cyanure de méthylène et 0,27 cm³ d'eau. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 2 heures à 50°. On ajoute 150 cm³ de chlorure de méthylène, et refroidit au bain de glace. On ajoute 30 cm³ d'une solution de phosphate acide de sodium 0,5 M. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore à sec. On chromatographie sur silice le produit obtenu : éluant acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On obtient 952 mg du produit recherché.

Spectre IR

C=O 1739 cm⁻¹
 45 1711 cm⁻¹
 C₆H₅C 1495 cm⁻¹

Spectre Ultra-violet

inf : 216 nm E₁ = 103
 inf : 259 nm E₁ = 4,5
 50 inf : 266 nm E₁ = 3

Spectre de masse

pic moléculaire = 1081,7 = MH⁺

Spectre RMN

Dans CDCl_3 sur 400 MHz.

55

2,5 à 2,8	N CH ₂ C ₆ H ₅ H ₈ H ₃ .
3,66	C NCH ₂
	O
3,60	H ₁ ,
710 à 7,25	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₄
7,35	C ₆ H ₅ CH ₂ O

10

EXEMPLE 11 : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phénylméthyl)amino]éthyl]imino]] érythromycine

15

Stade A : 11,12-dideoxy-3-O-de(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phénylméthyl)amino]éthyl]imino]] érythromycine

On maintient sous agitation pendant une heure à la température ambiante 460 mg du produit préparé ci-après (préparation du produit de départ de l'exemple 11), 9,2 cm³ de méthanol et 0,23 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique concentré, puis 48 heures à la température ambiante. On reprend le résidu à l'eau puis au chlorure de méthylène. On amène à PH basique. On décante, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène. On lave, sèche et évapore à sec. On obtient 432 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice : éluant acétate d'éthyle-méthanol (9-1). On obtient ainsi 312 mg du produit recherché.

Spectre IR :

OH : 3618 cm⁻¹
3594

C=O : 1742 cm⁻¹
1709 cm⁻¹

RMN dans CDCl₃ sur 300 MHz

30

1,42 (s)	6Me
1,24 (s)	12Me
2,20 (s)	CH ₃ -N<
3,48 (d) - 3,77 (d)	>N-CH ₂ -C ₆ H ₅
3,80 (m) - 3,95 (m)	C-N-CH ₂
	O
3,40 -	CH ₂ -N
	C ₆ H ₅
	CH ₃
4,74	H ₂ ,

40

45

Stade B : 2'-acétate de 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[2-[méthyl(phényl méthyl) amino]éthyl]imino]] érythromycine

50

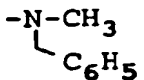
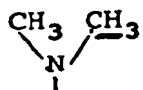
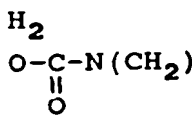

On ajoute à 20°C 200 mg du produit préparé au stade précédent en solution dans 1,4 cm³ de chlorure de méthylène dans une suspension renfermant 286 mg d'EDAC, 0,26 mg de DMSO et 1,2 cm³ de chlorure de méthylène. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 30 minutes à la température ambiante. On refroidit à 14°C et introduit à cette température une solution renfermant 286 mg de trifluoroacétate de pyridinium et 1,3 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 30 minutes à 15°C et laisse revenir à la température ambiante. On traite avec du bicarbonate de sodium, dilue au chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore à sec. On obtient 350 mg du produit recherché brut que l'on purifie par chromatographie sur silice éluant : acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On obtient 145 mg de produit recherché :

55

Spectre UV dans EtOH

max 258 nm $\epsilon = 400$
 dans EtOH-NaOH 0,1N
 max 292 nm $\epsilon = 20100$
 Présence β ceto ester

5 RMN

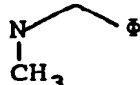
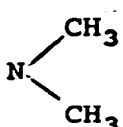
10	2, 17 (s)	
	2, 25 (s)	
15	3, 48 (d) - 3, 70 (d) N-CH ₂ - Φ	
	3, 80	
	3, 87	
20	4, 74 (dd)	
	7, 17 à 7, 30	aromatiques

25 Stade C : 11,12-dideoxy-3-de[(2,6-dideoxy-3-C-méthyl 3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl [[2-[méthyl(phénylméthyl) amino] éthyl] imino] érythromycine

30 On maintient sous agitation pendant une nuit à la température ambiante 106 mg du produit préparé au stade précédent et 6 cm³ de méthanol. On maintient le mélange réactionnel pendant une nuit à la température ambiante. On évapore le méthanol. On obtient 106 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine (95-5) on obtient 55 mg du produit recherché.

Analyse pour C₄₁H₆₅ N₃O₁₀ = 759-99

RMN :

35	1, 34 (s)	12 Me
	1, 48 (s)	6 Me
40	2, 18 (s)	
45	2, 27 (s)	
	3, 00 à 3, 24	H ₂ , et H ₄
50	3, 57 (s)	H ₁₁
	4, 23 (d) et 4, 28 (d)	H ₁ , et H ₅
	2, 48 H ₃ , H ₈ et CH ₂ Φ	

55 Préparation du produit de départ de l'exemple 11

11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phényl-méthyl) amino] éthyl] imino]] érythromycine

Stade A : 11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[(phénylméthyl) amino] éthyl] imino]] érythromycine

On introduit 1,1 g de 2'-acétate-12-(1H-imidazole-1-carboxylate)-4''-(phénylméthyl carbonate) de 10,11-didehydro-11-deoxy-6-O-méthyl-érythromycine, dans un mélange de 2,7 cm³ de cyanure de méthyle et 0,27 cm³ d'eau. On introduit 1,8 cm³ de N-benzyléthylènediamine. On maintient le mélange réactionnel sous agitation à 50°C pendant 5 heures. On dilue au chlorure de méthylène et refroidit au bain de glace. On ajoute 30 cm³ d'une solution 0,5 M de phosphate monosodique. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave, sèche et évapore à sec. On obtient 1,6 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice éluant acétate d'éthyleméthanol (98-2). On obtient 800 mg de produit recherché.

Analyses physiques

Spectre infra-rouge

C=O 1739 cm⁻¹
1710 cm⁻¹

C₆H₅ 1494 cm⁻¹

Spectre de masse

Pic moléculaire = 1082 = MH⁺

Spectre RMN

Dans CDCl₃ sur 300 MHz

3,07 (q) H₁₀
3,34 (s) 3"OMe
3,61 (s) H₁₁
3,83 (m) CH₂N-C=O et N-CH₂Ph
7,14 à 7,35 aromatiques N-CH₂Ph

Stade B : 11,12-dideoxy-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[2-[méthyl(phénylméthyl) amino] éthyl] imino]] érythromycine

On ajoute 50 cm³ d'une solution d'aldéhyde formique à 37 % et de l'acide formique dans une solution renfermant 13 cm³ de chlorure de méthylène et 0,60 g du produit préparé au stade précédent. On agite le mélange réactionnel sous agitation pendant 4 heures à la température ambiante puis à 70°C pendant 7 heures. On dilue au chlorure de méthylène, ajoute de l'eau et neutralise avec du bicarbonate de sodium. On décante, lave, sèche et évapore à sec. On chromatographie sur silice : éluant acétate d'éthyle-méthanol (95-5). On obtient 480 mg de produit recherché.

Analyses

Spectre IR :

C=O 1737 cm⁻¹
1708 cm⁻¹

C₆H₅ 1494 cm⁻¹

SM :

MH⁺ = 1096,9⁺

Spectre RMN :

1,12 (s) 12 Me
1,40 (s) 6 Me
2,19 CH₃-N <
2,96 (s) 6.0 Me
3,62 (sl) H₁₁
4,30 (m) H₅, ax
4,73 (dd) H₂, ax
7,15 à 7,39 aromatiques
2,87 H₂

EXEMPLE 12 : 9-[O-(2-bromoéthyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine

A 1,18 g de produit obtenu à l'exemple 3 dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute 880 mg puis 440 mg d'hydrobromure de 2-bromoéthoxyamine après 24 heures d'agitation, à température ambiante en maintenant le pH = 3. On agite 18 heures supplémentaires et ajoute 30 cm³ d'eau, essore les cristaux, les lave à l'eau, les sèche


à 60°C et obtient 1,2 g de (9R) 9-déoxo 12-déoxy 3-dé (2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha L-ribo hexopyranosyl) oxy] 9,12-époxy 9-méthoxy érythromycine (F = 188-190°C) dans 10 cm³ d'eau et ajoute de l'ammoniaque concentré jusqu'à pH = 11-12. On extrait à l'acétate d'éthyle, concentre sous pression réduite et obtient 1,0 g de produit attendu. F = 150-152°C.

5	Spectre RMN (ppm) CDCl ₃ :	
	0,86 (t)	CH ₃ éthyle
	1,23 (s)	12-Me
	1,40 (s)	6-Me
	2,26 (s)	N(Me) ₂
10	2,45 (m)	H ₃
	2,60 (pl)	H ₁₀
	2,76 (s)	6-OMe
	3,13 (m)	H ₄
	3,18 (dd)	H ₂
15	3,52 (m)	CH ₂ Br
	3,55 (m)	H' ₅
	3,70 (m)	H ₈ isom. E
	3,86 (q)	H ₂
	3,90 (d)	H ₁₁
20	4,18 à 4,35	H' ₁ , H ₅ et NOCH ₂ + 1H mobile
	5,17 (dd)	H ₁₃
	3,26 (s) 3,45	H mobiles.

25 **EXEMPLE 13 : (E) 9-O-[2-[[2-(1-pyrrolidinyl éthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.**

On agite 0,3 g du produit obtenu à l'exemple 12 et 3 cm³ de N-aminoéthyl pyrrolidine pendant 72 heures à température ambiante, on ajoute 5 cm³ d'éthanol et agite 24 heures supplémentaires, évapore sous pression réduite, chromatographie l'extrait sec (0,35 g) sur silice (éluant : acétate d'éthyleméthanol-triéthylamine 90-8-2) et recueille 0,204 g du produit recherché.

30 Spectre RMN (ppm) 300 MHz CDCl₃ :

	0,86	CH ₃ -CH ₂
35	0,98	8-CH ₃
	1,22	12-CH ₃
40	1,38	6-CH ₃
	1,75-2,49	Les CH ₂ du pyrrolidinyl
	2,26	-N-(CH ₃) ₂
	2,4 à 2,6	HN-CH ₂ -CH ₂ -N 
45	2,74	
	2,8 à 3	0-CH ₂ -CH ₂ -NH
	4,0 à 4,2	
50	3,19	H' ₂
	3,86	H ₂
	5,17	H ₁₃

55 En opérant comme à l'exemple 12 à partir du produit obtenu à l'exemple 3 et du dérivé d'hydroxylamine approprié sous forme de chlorhydrate, on a préparé les produits des exemples suivants :

EXEMPLE 14 : (E) 9-O-[(2-pyridinyl) méthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 167-169°C.

5

EXEMPLE 15 : (E) 9-O-[(3,5-diméthyl 4-isoxazolyl) méthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 222-224°C.

10

EXEMPLE 16 : (E) 9-O-[(4-nitrophényl) méthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

R_f = 0,40 (C₂Cl₂-MEOH-9-1)

15

EXEMPLE 17 : (E) 9-oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 268-270°C.

20

En opérant comme à l'exemple 13 à partir du dérivé bromé obtenu à l'exemple 12 et des réactifs aminés appropriés, on a préparé les produits des exemples suivants :

EXEMPLE 18 : 9-O-[2-(diéthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

25

F = 158-160°C. [alpha]_D = + 2,5 (C = 0,5% CHCl₃)

EXEMPLE 19 : 9-O-[2-(1-pyrrolidinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

30

F = 210-212°C. [alpha]_D = + 8,5 (C = 0,85% CHCl₃)

EXEMPLE 20 : 9-O-[2-(1-azétidinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

35

R_f = 0,37 (AcOEt-MEOH-TEA 90-5-5)

EXEMPLE 21 : 9-O-[2-(4-morpholinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

40

F = 198-200°C. [alpha]_D = + 5 à + 8 (C = 0,85% CHCl₃)

EXEMPLE 22 : 9-O-[2-(1-pipéridinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

45

F = 194-196°C. [alpha]_D = + 10° (C = 0,6% CHCl₃)

EXEMPLE 23 : (E) 9-O-[2-(propylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

50

R_f = 0,34 (AcOEt-TEA 95-5)

EXEMPLE 24 : (E) 9-O-[2-[[2-(diméthylamino) éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

55

R_f = 0,17 (AcOEt-MEOH-TEA 80-10-10)

EXEMPLE 25 : (E) 9-O-[2-(4-méthyl 1-pipérazinyl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 160-162°C. $[\alpha]_D = -3^\circ$ (C = 0,4% MEOH)

EXEMPLE 26 : (E) 9-O-[2-[[3-(diméthylamino) propyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

$[\alpha]_D = +6^\circ$ (C = 1% CHCl₃)

EXEMPLE 27 : (E) 9-O-[2-[[2-(1-pipéridinyl) éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

$[\alpha]_D = +4^\circ$ (C = 0,7% CHCl₃)

EXEMPLE 28 : (E) 9-O-[2-[(1-méthyléthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 188-190°C. $[\alpha]_D = +7^\circ$ (C = 1% CHCl₃)

EXEMPLE 29 : (E) 9-O-[2-(hexahydro 1H-azépin-1-yl) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 206-208°C. $[\alpha]_D = +1,2^\circ$ (C = 0,85% MEOH)

EXEMPLE 30 : (E) 9-O-(2-aminoéthyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 190-192°C.

EXEMPLE 31 : (E) 9-O-[2-[(2-propynyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 152-154°C.

EXEMPLE 32 : 9-O-[2-[(phénylméthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 200 puis 222-224°C. $[\alpha]_D = +2^\circ$ (C = 1% MEOH)

EXEMPLE 33 : (E) 9-O-[2-[méthyl (phénylméthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

F = 130-135°C. $[\alpha]_D = +15^\circ$ (C = 0,9% MEOH)

EXEMPLE 34 : (E) 9-O-[2-[[3-(diéthylamino) propyl] méthyl-amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

R_f = 0,2 (CH₂Cl₂-MEOH-NH₄OH 90-10-1)

EXEMPLE 35 : (3S) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-O-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

On chauffe au reflux pendant 4 heures une solution de 0,59 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 3 et 0,27 g de chlorhydrate de N,N-diméthylaminoéthoxyamine dans 12 cm³ de méthanol. On reprend avec de l'éthanol aqueux et amène à pH = 8-9 avec de l'ammoniaque, décante, lave, sèche, filtre et évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (0,76 g) sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5) et recueille 158 mg de produit attendu cristallisé dans l'hexane. F = 156°C.

Spectre RMN 300 MHz (CDCl₃) :

	0,87 (t)	CH ₃ éthyle
	1,33-1,41 (s)	6 et 12 méthyle
	2,72 (d,q)	H ₂
5	3,48 (d,J=10,5Hz)	H ₃
	~ 3,72 (d,J=1,5Hz)	H ₅
	4,32 (d,d)	H ₁₃
	1,84 (d,J=1Hz)	10 méthyle
	5,77	H ₁₁
10	4,21	OCH ₂
	2,66	CH ₂ N
	4,39 (d)	H' ₁
	3,25 (dd)	H' ₂
	2,48 (m)	H' ₃

15

EXEMPLE 36 : (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

20

Stade A : Acétate de (3S) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-O-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl érythromycine.

25

On agite 24 heures à température ambiante 228 mg du produit obtenu à l'exemple 35, 96 mg de carbonate de potassium et 0,05 cm³ d'anhydride acétique dans 4 cm³ d'acétone. On ajoute encore 19 mg de carbonate de potassium et 0,010 cm³ d'anhydride acétique et agite 4 heures. On verse le mélange réactionnel sur de la glace et amène à pH = 8-9 avec de l'ammoniaque. On extrait avec du chlorure de méthylène, sèche, filtre et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 250 mg de produit que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5) et recueille 175 mg du produit recherché.

30

Spectre RMN 300 MHz (CDCl₃)

	0,86 (t)	15 méthyle
30	0,90 (d)	6 méthyle
	1,25-1,40	6 et 12 méthyle
	1,83 (d,J=1Hz)	10 CH ₃
	2,06 (s)	OAC
	2,73	H ₂
35	3,41 (d,J=10Hz)	H ₃
	4,91 (dd)	H ₁₃
	5,74 (d,J=1Hz)	H ₁₁
	4,18 (t)	OCH ₂ N
	2,66	CH ₂ N
40	4,60 (d)	H' ₁
	4,77 (dd)	H' ₂

45

Stade B : (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

50

A une solution de 240 microlitres de diméthylsulfoxyde et 240 mg de 1-éthyl 3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDAC) dans 2 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 160 mg du produit obtenu au stade A ci-dessus en solution dans 2 cm³ de chlorure de méthylène. On agite 30 minutes à température ambiante, refroidit à 15°C et en maintenant la température, on ajoute 260 mg de trifluoroacétate de pyridinium en solution dans 2 cm³ de chlorure de méthylène. On agite encore 1 heure à 15°C, ajoute 5 cm³ d'eau, amène à pH = 8-9 avec de l'ammoniaque, extrait avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, filtre, évapore à sec sous pression réduite, reprend avec 10 cm³ de méthanol, agite 16 heures et évapore à sec sous pression réduite. L'extrait sec 0,3 g est chromatographié sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5). On recueille 62 mg de produit recherché.

55

Spectre RNM 300 MHz (CDCl₃)

	0,86 (t)	15 CH ₃
	1,77 et 1,85	10 CH ₃
	3,89	H ₂

	4,91 (dd)	H ₁₃
	5,66 et 5,76	H ₁₁
	4,10 à 4,30	OCH ₂
	2,65	CH ₂ N
5	3,20 (dd)	H' ₂
	2,26 et 2,27-2,30	N(CH ₃) ₂

EXEMPLE 37 : (E) 9-O-(3-pipéridinyl) oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

10

a) On chauffe à 65°C pendant 6 heures une solution de 0,6 g du produit obtenu à l'exemple 3 et 0,86 g de produit obtenu à la préparation ci-dessous dans 12 cm³ de méthanol. On évapore le solvant, reprend le résidu avec 10 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 10 cm³ d'eau et amène à pH = 8 avec de l'ammoniaque. On décante, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 98-2), on obtient 550 mg du composé benzyloxycarbonyl intermédiaire.

15

b) hydrogénolyse

On agite 12 heures à température ambiante une solution de 250 mg du produit obtenu ci-dessus dans 10 cm³ de méthanol avec 100 mg de palladium sur charbon actif et sous pression de 1,5 bar d'hydrogène. On filtre, lave avec du méthanol et évapore le filtrat à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu (200 mg) sur silice (éluant : chloroforme-méthanol-ammoniaque 92-8-0,5) et obtient 160 mg du produit recherché.

20

Spectre RNM 300 MHz (CDCl₃)

25	0,86 (t)	CH ₃ éthyle
	1,39 (s,d)	6 CH ₃
	2,26 (s)	N(CH ₃) ₂
	2,58	H ₁₀
	2,67-3,16	-CH ₂ -NH-CH ₂ -
30	3,58	H' ₅
	3,70	H ₈
	3,87	H ₃

30

Préparation de l'exemple 37 : Chlorhydrate de O-[1-(benzyloxycarbonyl) pipéridin-3-yl] hydroxylamine.

35

Stade A : 1-benzyloxycarbonyl 3-hydroxypipéridine.

A une solution de 5 g de 3-hydroxypipéridine dans 50 cm³ de dioxane, on ajoute 8,2 g de carbonate de potassium et, goutte à goutte à 0°C, 7,7 cm³ de chloroformate de benzyle en solution dans 10 cm³ de dioxane. On agite 2 heures à température ambiante et rajoute 5 g de carbonate de potassium, 20 cm³ d'eau et 3 cm³ de chloroformate de benzyle en solution dans 10 cm³ de dioxane, agite 1 heure à température ambiante, concentre sous pression réduite, reprend avec 10 cm³ d'eau, extrait à l'éther, sèche et concentre sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 1-1), on obtient 10,8 g de produit recherché.

45

Spectre IR CHCl₃

OH	3612 cm ⁻¹
C=O	1693 cm ⁻¹
aromatiques	1498 cm ⁻¹

50

Stade B : N-[[1-(benzyloxycarbonyl) pipéridin-3-yl] oxy] phthalimide.

A une solution de 10,8 g du produit obtenu au stade A, 8,24 g de N-hydroxyphthalimide et 13,25 g de triphénylphosphine dans 225 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute à 25°C en 30 minutes 10,05 g de diéthylazodicarboxylate. On agite 4 heures puis évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 1-1) et obtient 13 g du produit attendu sous forme de 2 diastéréoisomères.

55

Spectre IR CHCl₃

CO phtalimide 1790, 1732 cm^{-1}
 CO carbobenzyloxy 1693 cm^{-1}

Stade C : Chlorhydrate de O-[1-(benzyloxycarbonyl) pipéridin-3-yl] hydroxylamine.

5

On agite 1 heure à 60°C une solution de 11,9 g du produit obtenu au stade B et 1,46 cm^3 d'hydrate d'hydrazine dans 60 cm^3 d'éthanol. On filtre l'insoluble, lave à l'éther et évapore le filtrat à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 4-6) et obtient 6 g du produit attendu sous forme de base.

10

Préparation du chlorhydrate.

On dissout le produit obtenu ci-dessus dans un mélange éther-méthanol et traite la solution avec de l'éther chlorhydrique. On essore, lave à l'éther et sèche. On obtient 6,32 g du chlorhydrate attendu.

15

Spectre IR CHCl_3

ONH_2 3330, 1586 cm^{-1}

CO 1688 cm^{-1}

phényl 1498 cm^{-1}

Spectre RMN 250 MHz (CDCl_3)

20

1,42-1,74 $\text{H}_4\text{-H}_5$

3,10-4,9 $\text{H}_2\text{-H}_3$

5,13 $\text{CH}_2\text{-Bz}$

5,23 NH_2

7,36 benzyle

25

EXEMPLE 38 : 9-O-[2-[(2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexo-pyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

30

Stade A : 9-O-[2-(bromo) éthyl] oxime de 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine.

On opère comme à l'exemple 12 en faisant réagir le réactif bromé sur le 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine préparé à l'exemple 3, Stade A. On obtient le produit attendu.

35

Stade B : 9-O-[2-[(2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine.

40

On agite pendant 20 heures à température ambiante 0,72 mg de produit obtenu au stade A dans 3 cm^3 de 2-méthoxyéthylamine. On évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine-méthanol 9-0,5-0,5) et obtient 730 mg de produit attendu que l'on cristallise dans l'éther.

45

Stade C : 2'-O-(phénylméthylcarbonate) de 9-O-[2-[(benzyloxycarbonyl) (2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-O-dé (2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine.

50

On ajoute goutte à goutte 0,44 cm^3 de chloroformiate de benzyle dissous dans 5 cm^3 de dioxane au mélange comprenant 620 mg de produit obtenu au stade B et 490 mg de carbonate de potassium dans 10 cm^3 de dioxane. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute 0,4 cm^3 du chloroformiate et 500 mg de carbonate de potassium supplémentaire et agite à température ambiante pendant 20 heures. On ajoute 3 cm^3 d'eau, agite 30 minutes, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle), on obtient 616 mg de produit attendu. $R_f = 0,27$.

55

Stade D : 2'-O-(phénylméthylcarbonate) de 9-O-[2-[(benzyloxycarbonyl) (2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-O-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

On ajoute 724 mg de 1-éthyl 3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDAC) à 0,670 cm^3 de diméthylsul-

foxyde dans 4 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 616 mg du produit obtenu au stade C en solution dans 4 cm³ de chlorure de méthylène puis agite 15 minutes en maintenant la température à 16°C environ. On ajoute goutte à goutte 724 mg de trifluoroacétate de pyridinium dissous dans 5 cm³ de chlorure de méthylène. Après 3 heures d'agitation, on ajoute 10 cm³ de chlorure de méthylène et 10 cm³ d'eau, alcalinise à pH = 8 à l'aide d'ammoniaque, décante, lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle), on obtient 369 mg de produit attendu. Rf = 0,28.

Stade E : 9-O-[2-[(2-méthoxyéthyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

On hydrogène (1,5 bar) 369 mg de produit obtenu au stade D dans 10 cm³ de méthanol en présence de 100 mg de palladium à 9,5% sur charbon actif. On agite le milieu réactionnel pendant 20 heures, filtre, lave au méthanol, évapore le solvant et chromatographie le résidu sur silice. On obtient 200 mg de produit attendu. Rf = 0,23.

EXEMPLE 39 : (E) 9-O-[2-[(3-(diéthylamino) propyl) méthyl-amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

On ajoute 7,5 µl d'acide formique et 14,8 µl d'aldéhyde formique à 100 mg de (E) 9-O-[2-[(3-(diéthylamino) propyl) amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine préparé comme indiqué à l'exemple 34 en solution dans 6 cm³ de chloroforme. On agite 1 heure à température ambiante puis chauffe au reflux pendant 3 heures. On laisse revenir à température ambiante, ajoute 10 cm³ d'eau, alcalinise le milieu réactionnel jusqu'à pH = 9 à l'aide de soude, extrait au chlorure de méthylène aqueux, sèche la phase organique et élimine le solvant sous pression réduite. On recueille 96 mg de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-triéthylamine 95-5). On reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, filtre et évapore le solvant. On obtient 69 mg de produit attendu.

Spectre RMN (ppm)

1,02 (t) 2,52 (q) les NCH₂CH₃
de 2,35 à 2,75 les NCH₂CH₂ (6H)

En opérant comme à l'exemple 39, on a préparé les produits des exemples 40 à 43 en utilisant au départ, respectivement les produits obtenus aux exemples 23, 24, 26, 13.

EXEMPLE 40 : (E) 9-O-[2-(méthylpropylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

Rf = 0,39 (AcOEt-TEA 96-4)

EXEMPLE 41 : (E) 9-O-[2-[(2-(diméthylamino) éthyl] méthylamino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

Rf = 0,25 (Ether iso-MEOH-TEA 80-10-10)

EXEMPLE 42 : (E) 9-O-[2-[(3-(diméthylamino) propyl] méthylamino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

Rf = 0,30 (CH₂Cl₂-MEOH-TEA 94-3-3)

EXEMPLE 43 : (E) 9-O-[2-[(1-pyrrolidinyl) éthyl] méthyl-amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

Rf = 0,2 (AcOEt-MEOH-TEA 92-5-3)

EXEMPLE 44 : 9-O-((2-méthoxyéthoxy)méthyl)oxime de 3-déoxy-2,3 didéhydro-3-O-dé(2,6didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl)-6-O-méthyl-érythromycine

[alpha]_D = -32° (C = 1% CHCl₃)

EXEMPLE 45 : 9-O-((2-méthyl-1-thiazolyl)méthyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 116-118°C

EXEMPLE 46 : 9-O-((2-méthoxyéthoxy)méthyl)oxime de 3-O-dé-(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)-3-O-phényl-aminocarbonyl)-érythromycine

$[\alpha]_D^{20}$: -18,5° (C = 1% CHCl₃)

EXEMPLE 47 : 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

EXEMPLE 48 : (E)9-O-(2-(((tétrahydro-2-furanyl)méthyl)éthyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 129-131°C

EXEMPLE 49 : (E)9-O-(2-((2-propényl)amino)de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 174-176°C

EXEMPLE 50 : (Z)9-oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 228-230°C

EXEMPLE 51 : (2R)(E)-(2-amino-3-méthoxy-3-oxo-propyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Rf : 0,33 (ETIso-MeOH-TEA 85/10/5)

EXEMPLE 52 : (E)9-O-(2-((3-1H-imidazol-1-yl)propyl)amino)-éthyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Rf : 0,4 (CHCl₃-MeOH-NH₄OH 90/10/1)

EXEMPLE 53 : (E)9-O-((2-pipéridinyl)méthyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Rf : 0,5 (AcOEt-MeOH-TEA 10/5/5)

EXEMPLE 54 : (E)9-O-((3-pipéridinyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Isomère A

Rf : 0,35 (CHCl₃-MeOH-NH₄OH 92/8/0,5)

EXEMPLE 55 : (E)9-O-((3-pipéridinyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Isomère B

Rf : 0,32 (CHCl₃-MeOH-NH₄OH 92/8/0,5)

EXEMPLE 56 : (E)9-O-(2-(méthyl(2-propényl)amino)éthyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 164-166°C

5

EXEMPLE 57 : (E)9-O-(2-(méthylamino)éthyl)oxime de 3-dé(2,6-didéoxy- 3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

M.P. = 163-165°C

10

EXEMPLE 58 : (E)9-O-(3-(1-(diphénylméthyl)azétidinyloxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Rf : 0,2 (AcOEt-TEA 98/2)

15

EXEMPLE 59 : (E)9-O-((1-méthyl-2-pipéridinyl)méthyl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

Rf : 0,38 (ACOEt-TEA 95/5)

20

EXEMPLE 60 : (E)9-O-((1-azabicyclo (2.2.2)octan-3-yl) oxime de 3-dé(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohéxopyranosyl)oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-érythromycine

(dioxalate)

25

M.P. = 182-184°C

Comme exemples des produits de formule (I), on peut citer les produits suivants, correspondant aux produits des exemples précédents, dans lesquels X et X' ont la signification suivante :

30

35

40

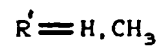
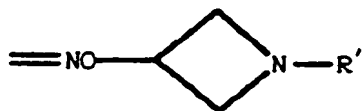
45

50

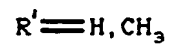
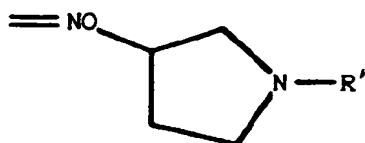
55



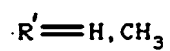
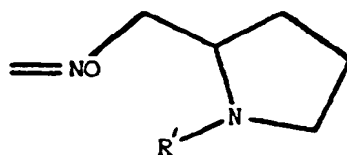
5



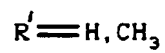
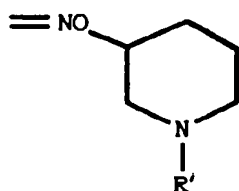
10



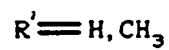
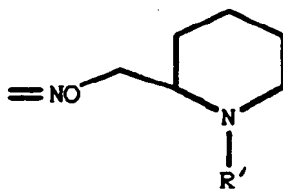
15



20



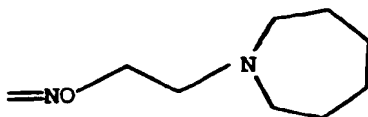
25



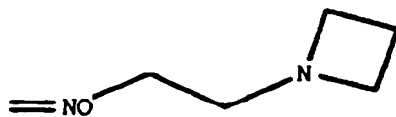
30

35

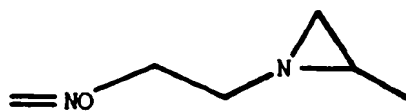
40



45

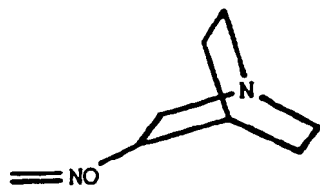


50

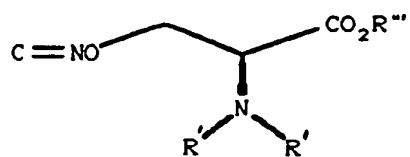


55

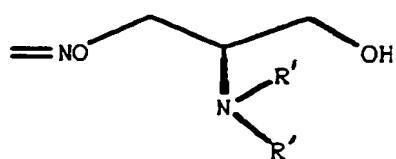
5



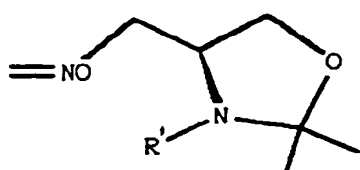
10

 $R' = H, CH_3$ R'' reste acide aminé

15

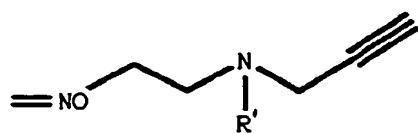
 $R' = H, CH_3$

20

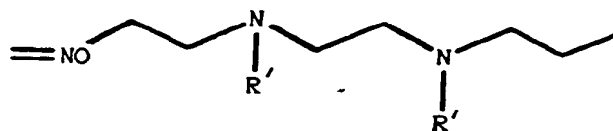
 $R' = H, CH_3$

25

30

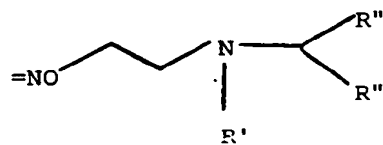
 $R' = H, CH_3$

35

 $R' = H, CH_3$

40

45

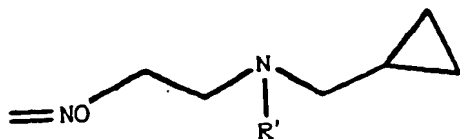
 $R' = H, CH_3$ $R'' = H, CH_3$

50

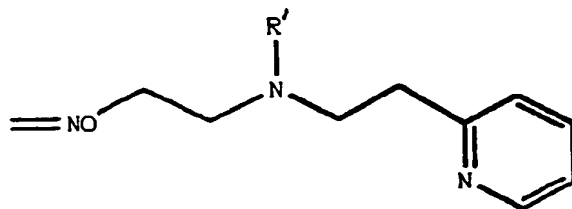
 $R' = H, CH_3$

55

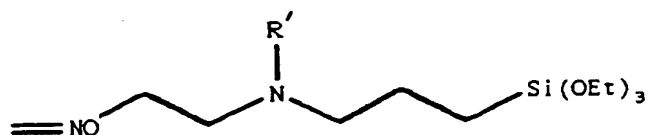
5

 $R' = H, CH_3$

10

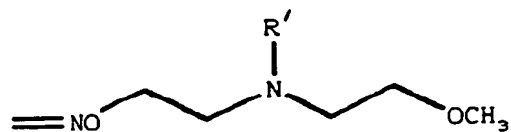
 $R' = H, CH_3$

15

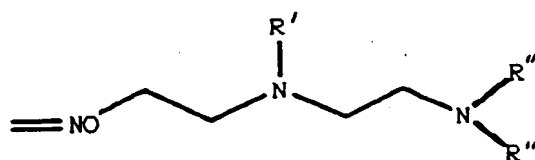
 $R' = H, CH_3$

20

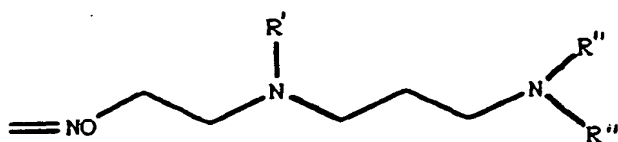
25

 $R' = H, CH_3$

30

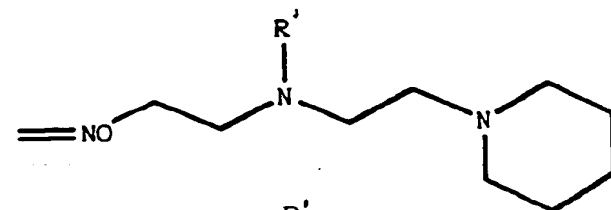
 $R' = H, CH_3$ $R'' = H, CH_3$

35

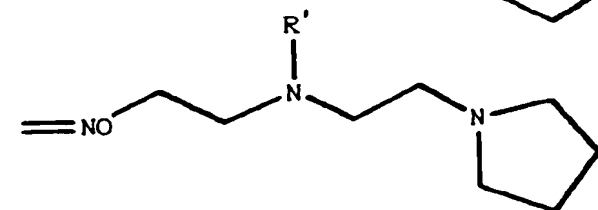
 $R' = H, CH_3$ $R'' = H, CH_3, C_2H_5$

40

45

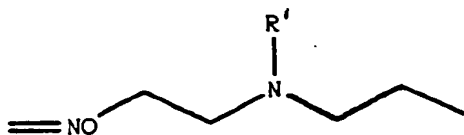
 $R = H, CH_3$

50

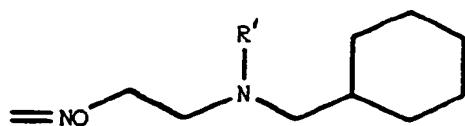
 $R' = H, CH_3$

55

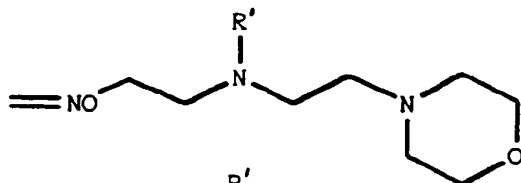
5

 $\text{R}' = \text{H}, \text{CH}_3$

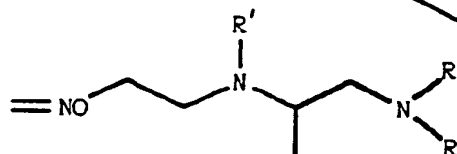
10

 $\text{R}' = \text{H}, \text{CH}_3$

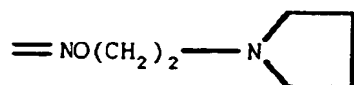
15

 $\text{R}' = \text{H}, \text{CH}_3$

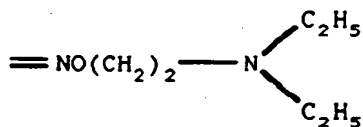
20

 $\text{R}' = \text{H}, \text{CH}_3$

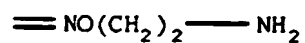
25



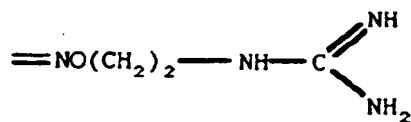
30



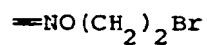
35



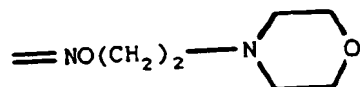
40



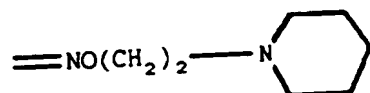
45

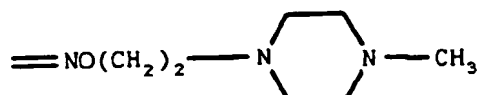


50

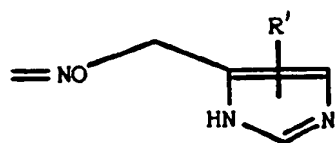


55

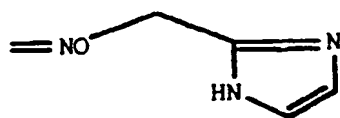




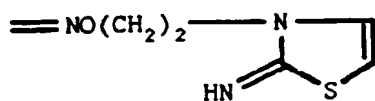
5



10

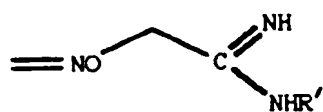
 $\text{R}' = \text{H, CH}_3$ 

15

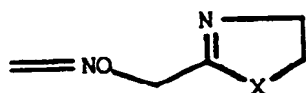


20

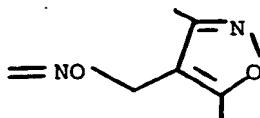
25



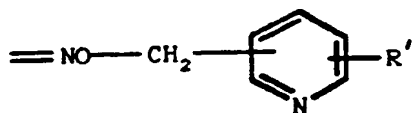
30

 $\text{R}' = \text{H, CH}_3$ 

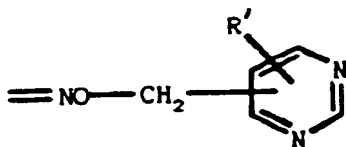
35

 $\text{X} = \text{O, S}$ 

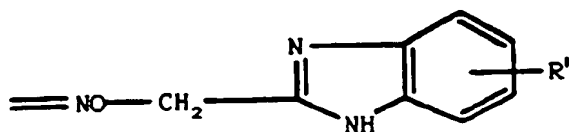
40



45



50



55

EXEMPLES de compositions pharmacologiques

On a préparé des composés renfermant :

5 Produit de l'exemple 1 150 mg
 Excipient q.s.p. 1 g
 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de
 10 magnésium.

 Produit de l'exemple 7 150 mg
 Excipient q.s.p. 1 g
 15 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de
 magnésium.

20 Produit de l'exemple 10 150 mg
 Excipient q.s.p. 1 g
 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de
 25 magnésium.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION.**A) Activité in vitro.**

30

Méthode des dilutions en milieu liquide.

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube est ensemencé avec une souche bactérienne.

35 Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination de ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm³.

Les résultats suivants ont été obtenus :

40

1) Produit de l'exemple 1 - Lecture après : 24 h.

45 Staphylococcus aureus 011UC4 0,08
 Staphylococcus aureus 011HT17 0,08
 Staphylococcus aureus 011G025I 1,2
 Streptococcus pyogènes ≤ 0,01
 50 groupe A 02A1UC1

55

	<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤ 0,01
	groupe B 02B1HT1	
5	<i>Streptococcus</i> sp	0,02
	groupe C 02C0CB3	
	<i>Streptococcus faecalis</i>	0,04
	groupe D 02D2UC1	
10	<i>Streptococcus faecium</i>	0,04
	groupe D 02D3HT1	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	≤ 0,01
15	02sgGR18	
	<i>Streptococcus mitis</i>	0,02
	02mitCB1	
20	<i>Streptococcus mitis</i>	0,3
	02mitGR16	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,15
	032UC1	
25	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,5
	030SJ1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,15
30	030SJ5	

2) Produit de l'exemple 2 - Lecture après : 24 h.

35	<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,3
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011HT17	0,3
	<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	1,25
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,15
40	groupe A 02A1UC1	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,08
	groupe B 02B1HT1	
45	<i>Streptococcus</i> sp	0,3
	groupe C 02C0CB3	
	<i>Streptococcus faecalis</i>	0,6
	groupe D 02D2UC1	
50	<i>Streptococcus faecium</i>	0,6
	groupe D 02D3HT1	
	<i>Streptococcus</i> sp	0,3
55	groupe G 02G0GR5	
	<i>Streptococcus sanguis</i>	0,3

	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	0,15
5	02MitCB1	
	Streptococcus sp	5,0
	groupe C 02COCB1	
10	3) <u>Produit de l'exemple 7</u> - Lecture après : 24 h.	
	Staphylococcus aureus 011UC4	0,15
	Staphylococcus aureus 011HT17	0,08
15	Staphylococcus aureus 011G025I	0,3
	Streptococcus pyogenes	≤ 0,02
	groupe A 02A1UC1	
20	Streptococcus agalactiae	≤ 0,02
	groupe B 02B1HT1	
	Streptococcus sp	0,04
	groupe C 02C0CB3	
25	Streptococcus faecalis	0,04
	groupe D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0,04
30	groupe D 02D3HT1	
	Streptococcus sanguis	2,5
	02sgGR18	
35	Streptococcus mitis	≤ 0,02
	02mitCB1	
	Streptococcus pneumoniae	≤ 0,02
	032UC1	
40	Streptococcus pneumoniae	0,3
	030SJ5	

4) Produit de l'exemple 10 - Lecture après : 24 h.

45

	Souches bactériennes à GRAM ⁺	
	Staphylococcus aureus 011UC4	0,04
50	Staphylococcus aureus 011HT17	0,04
	Staphylococcus aureus 011G025I	0,04
	Staphylococcus epidermidis 012G011C	0,04
55	Streptococcus pyogenes	≤ 0,02
	groupe A 02A1UC1	

	Streptococcus agalactiae	≤ 0,02
	groupe B 02B1HT1	
5	Streptococcus sp	≤ 0,02
	groupe C 02C0CB3	
	Streptococcus faecalis	≤ 0,02
10	groupe D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	≤ 0,02
	groupe D 02D3HT1	
	Streptococcus sp	≤ 0,02
15	groupe G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	0,3
	02sgGR18	
20	Streptococcus mitis	≤ 0,02
	02mitCB1	
	Streptococcus agalactiae	0,3
	groupe B 02B1SJ1	
25	Streptococcus sp	0,15
	groupe C 02C0CB1	
	Streptococcus sanguis	0,08
30	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	0,15
	02mitGR16	
35	Streptococcus pneumoniae	≤ 0,02
	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	0,3
	030SJ1	
40	Streptococcus pneumoniae	0,04
	030SJ5	
45	Souches bactériennes à GRAM ⁻	
	Haemophilus influenzae	2,5
	351HT3	
50	Haemophilus influenzae	2,5
	351CB12	
	Haemophilus influenzae	5
	351CA1	
55	Haemophilus influenzae	5
	351GR6	

5) Produit de l'exemple 13 - Lecture après : 24 h.

Souches bactériennes à GRAM ⁺		
5	Staphylococcus aureus 011UC4	0,3
	Staphylococcus aureus 011HT17	0,3
	Staphylococcus aureus 011G025I	1,2
10	Staphylococcus epidermidis 012G011C	0,6
	Streptococcus pyogenes	0,04
	groupe A 02A1UC1	
15	Streptococcus agalactiae	< 0,02
	groupe B 02B1HT1	
	Streptococcus sp	0,08
	groupe C 02C0CB3	
20	Streptococcus faecalis	0,15
	groupe D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0,15
	groupe D 02D3HT1	
25	Streptococcus sp	0,04
	groupe G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	≤ 0,02
30	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	0,04
	02mitCB1	
35	Streptococcus agalactiae	-
	groupe B 02B1SJ1	
	Streptococcus sp	-
	groupe C 02C0CB1	
40	Streptococcus sanguis	2,5
	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	-
45	02mitGR16	
	Streptococcus pneumoniae	-
	032UC1	
50	Streptococcus pneumoniae	0,6
	030SJ1	
	Streptococcus pneumoniae	1,2
55	030SJ5	

6) Produit de l'exemple 36 - Lecture après : 24 h.

Souches bactériennes à GRAM ⁺		
5	Staphylococcus aureus 011UC4	1,2
	Staphylococcus aureus 011HT17	0,3
	Staphylococcus aureus 011G025I	-
10	Staphylococcus epidermidis 012GO11C	2,5
	Streptococcus pyogenes	0,15
	groupe A 02A1UC1	
	Streptococcus agalactiae	0,04
15	groupe B 02B1HT1	
	Streptococcus sp	0,3
	groupe C 02C0CB3	
20	Streptococcus faecalis	0,3
	groupe D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0,15
	groupe D 02D3HT1	
25	Streptococcus sp	0,3
	groupe G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	-
30	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	0,08
	02mitCB1	
35	Streptococcus agalactiae	-
	groupe B 02B1SJ1	
	Streptococcus sp	-
	groupe C 02C0CB1	
40	Streptococcus sanguis	-
	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	-
45	02mitGR16	
	Streptococcus pneumoniae	0,08
	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	-
50	030SJ1	
	Streptococcus pneumoniae	-
55	030SJ5	

7) Produit de l'exemple 37 - Lecture après : 24 h.

Souches bactériennes à GRAM ⁺		
5	Staphylococcus aureus 011UC4	0,15
	Staphylococcus aureus 011HT17	0,08
	Staphylococcus aureus 011G025I	-
10	Staphylococcus epidermidis 012G011C	0,15
	Streptococcus pyogenes	0,04
	groupe A 02A1UC1	
	Streptococcus agalactiae	≤ 0,02
15	groupe B 02B1HT1	
	Streptococcus sp	0,04
	groupe C 02C0CB3	
20	Streptococcus faecalis	0,08
	groupe D 02D2UC1	
	Streptococcus faecium	0,08
	groupe D 02D3HT1	
25	Streptococcus sp	0,04
	groupe G 02G0GR5	
	Streptococcus sanguis	1,2
30	02sgGR18	
	Streptococcus mitis	0,04
	02mitCB1	
35	Streptococcus agalactiae	1,2
	groupe B 02B1SJ1	
	Streptococcus sp	1,2
	groupe C 02C0CB1	
40	Streptococcus sanguis	0,6
	02sgGR10	
	Streptococcus mitis	0,3
45	02mitGR16	
	Streptococcus pneumoniae	≤ 0,02
	032UC1	
	Streptococcus pneumoniae	2,5
50	030SJ1	
	Streptococcus pneumoniae	0,3
	030SJ5	
55		

B) Activité in vivo.**Infection expérimentale à Staphylococcus aureus**

5 On a étudié l'action du produit de l'exemple 2 sur une infection expérimentale à Staphylococcus aureus de la souris.

On a infecté des lots de dix souris mâles d'un poids de 18 à 20 g par injection intrapéritonéale de 0,5 cm³ d'une culture de 22 heures en bouillon à pH 7 de la souche de Staphylococcus aureus n° 54 146, diluée au 1/6 par de l'eau physiologique.

10 On a administré per os au moment de l'infection et 4 heures après l'infection une quantité déterminée de produit.

Les résultats obtenus sont les suivants :

15	MORTALITE				ANIMAUX
	POSOLOGIE	J1	J2	J3	SURVIVANTS
20	en mg	24 h	48 h	72 h	APRES 3 JOURS
	Témoin	9			1/10
25	0,1	7	3		0/10
	0,3	1	1	2	6/10
	1	0			10/10
30	3	0			10/10

DP₅₀ Administration totale : 12,49 mg/kg
(Méthode de Reed et Muench).

35 Conclusion : les produits de l'invention présentent une bonne activité antibiotique in vivo.

Revendications

40 1) Les composés de formule (I) :

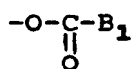
45

50

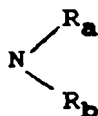
55

dans lequel :

- ou bien R'₁ et R'₂ identiques ou différents** représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux R'₁ et R'₂ étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical Si(alc)₃ ou Si(Oalc)₃ dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,
- ou bien R'₁ et R'₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique**, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, comportant jusqu'à 12 chaînons ;
- . un groupement ammonium quaternaire,
 - . 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un réactif nucléophile,



- dans lequel B₁ représente soit un radical alkyle ou alkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,
- . formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,
 - . (CH₂)_nR', R' représentant le reste d'un acide aminé, et n représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,
- ou bien X** représente un radical



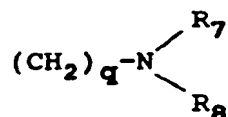
- R_a et R_b identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
 - R_a et R_b pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,
 - R_a et R_b pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,
- et X'** représente un atome d'hydrogène,
- Y et Y'** identiques ou différents de X et X' ont la signification de X et X'
- B** représente un atome d'hydrogène ou un radical OR₄, R₄ représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,
- A** forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,
- ou A** représente un radical OR'₄, R'₄ représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate,
- ou A** représente un radical



représentant un groupement C=O formant avec B un groupement carbamate, R'₆ représentant un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement

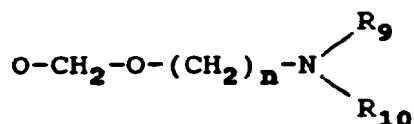
5



10

R_7 et R_8 identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6, ou **A** représente un radical

15



20

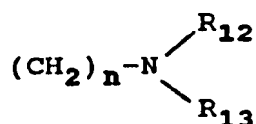
R_9 et R_{10} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment et n représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

25

R_2 représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical CONH_2 ou CONHCOR_{11} ou $\text{CONHSO}_2\text{R}_{11}$ dans lesquels R_{11} représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

R_3 en position alpha ou bêta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical

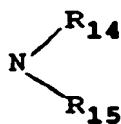
30



35

dans lequel R_{12} et R_{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, ou un radical

40



45

R_{14} et R_{15} identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

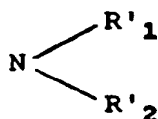
50

Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter X et X' ou Y et Y' peuvent être de configuration syn ou anti, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I).

2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $\text{C}=\text{NOR}$, R conservant la même signification que dans la revendication 1.

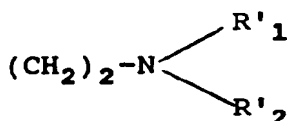
55

3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2 dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical



R'₁ et R'₂ conservant la même signification que dans la revendication 1.

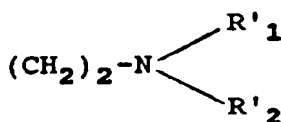
4) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 3 dans lesquels le radical R est un radical



R'₁ et R'₂ représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

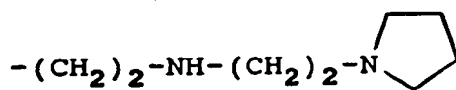
5) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 4 dans lesquels R représente un radical (CH₂)₂-N(CH₃)₂.

6) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 3 dans lesquels le radical R est un radical



R'₁ représentant un atome d'hydrogène et R'₂ représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

7) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 6 dans lesquels R représente un radical



8) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2 dans lesquels R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy.

9) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 6 dans lesquels R représente un radical :



10) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2 dans lesquels R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

11) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 10 dans lesquels R représente un radical 3-pipéridinyle.

12) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O.

13) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels X et X' et Y et Y' forment ensemble un groupement C=O.

14) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 11 dans lesquels Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, R conservant sa signification précédente et notamment un radical benzyle.

15) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 14 dans lesquels R₂ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

16) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 15, dans lesquels R_2 représente un radical méthyle.

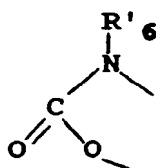
17) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16 dans lesquels R_3 représente un atome d'hydrogène (alpha ou bêta).

18) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 17 dans lesquels A représente un radical OH.

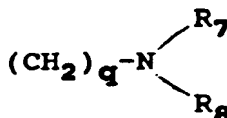
19) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 18 dans lesquels B représente un radical OH.

20) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 17, dans lesquels A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique.

21) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 17 dans lesquels A et B forment ensemble un radical divalent



R'_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement :



R_7 et R_8 identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

22) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 21 dans lesquels R'_6 représente un radical aralkyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone.

23) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 21 dans lesquels R'_6 représente un radical $(CH_2)_4C_6H_5$.

24) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 23 dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.

25) Le composé de formule (I) tel que défini à la revendication 1 dont le nom suit :

- la 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

26) Le composé de formule (I) tels que défini à la revendication 1 dont le nom suit :

- la 11,12-dideoxy-3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine.

27) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dont les noms suivent :

- la 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- la 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- le 11,12-carbonate cyclique de 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo-érythromycine.

28) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, dont les noms suivent :

- (E) 9-O-[2-[[2-(1-pyrrolidinyl) éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-dideoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- (E) 9-O-(3-pipéridinyl) oxime de 3-dé [(2,6-dideoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-dideoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexo-

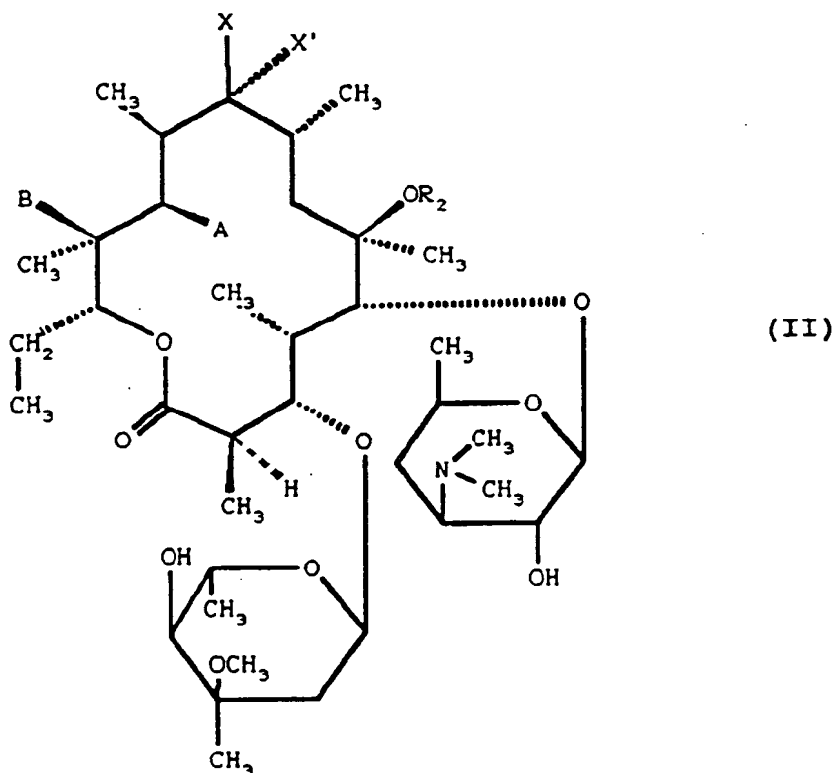
pyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

29) A titre de médicaments, les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 25 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

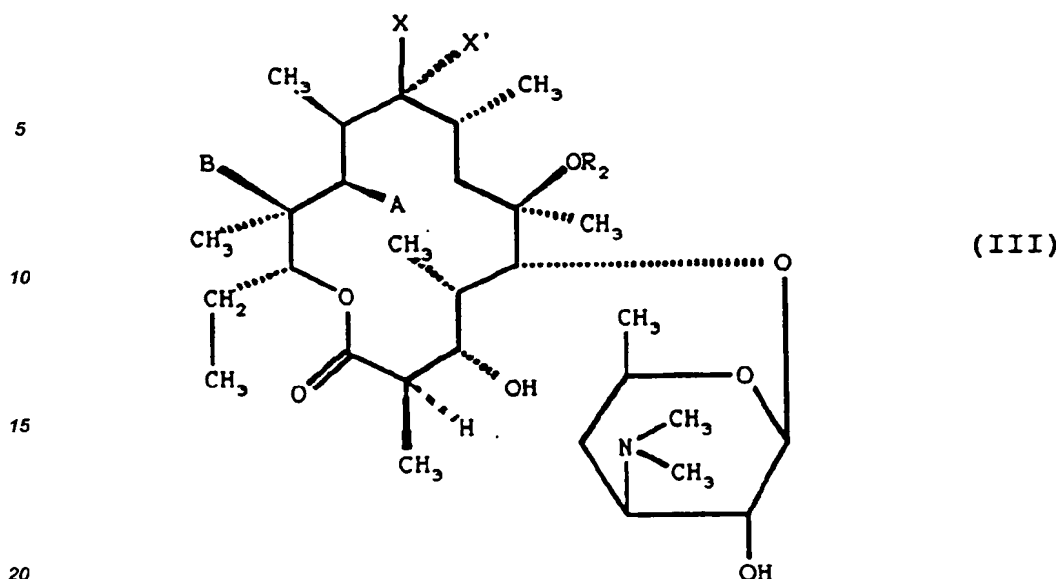
30) A titre de médicaments, les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 25 à 28, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

31) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 29 ou 30.

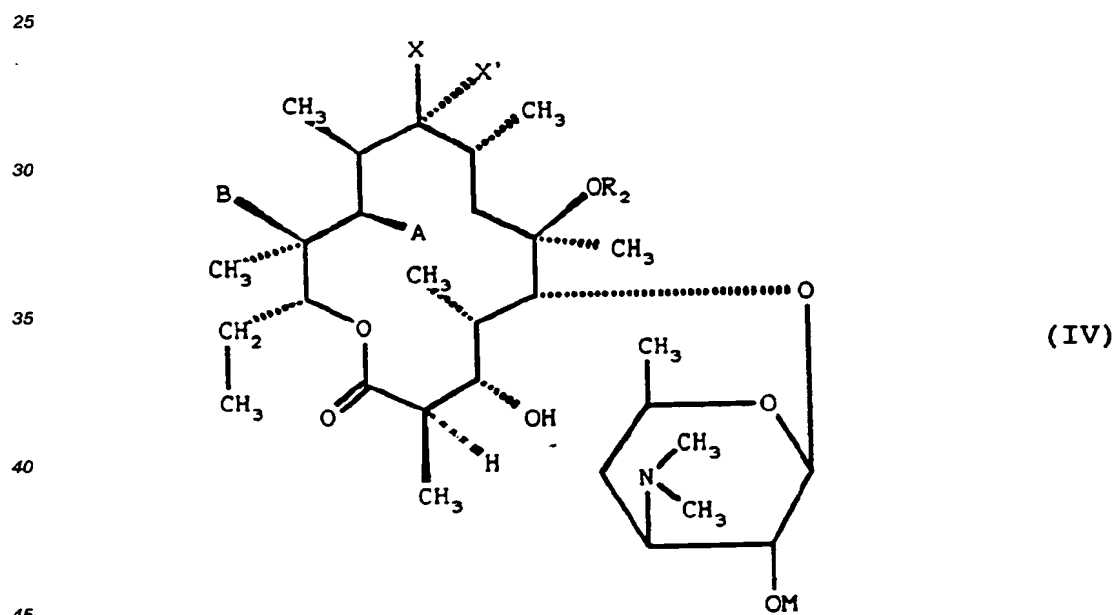
32) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 28, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



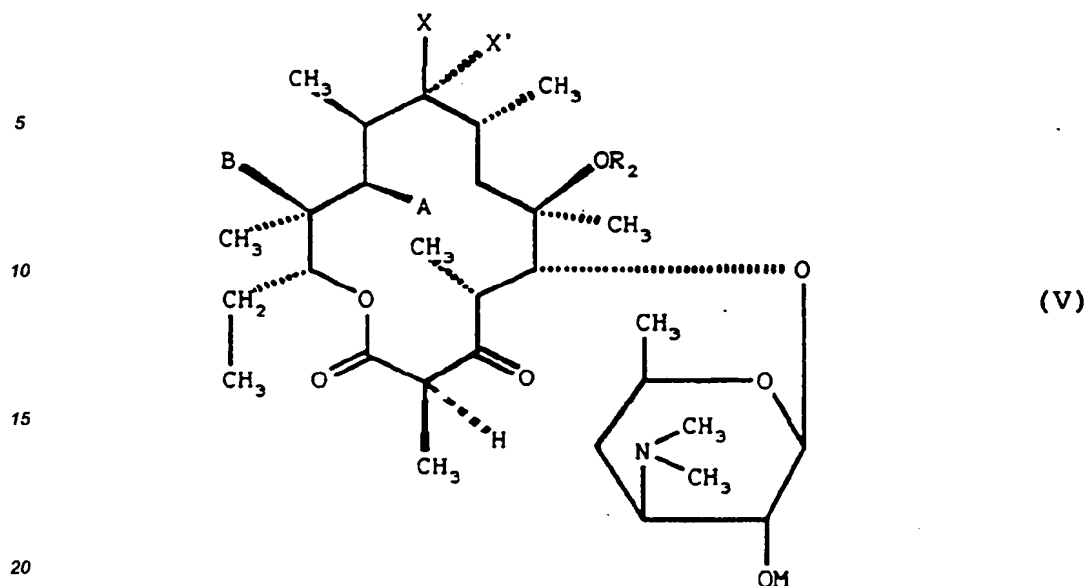
dans laquelle X, X', R₂, B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :



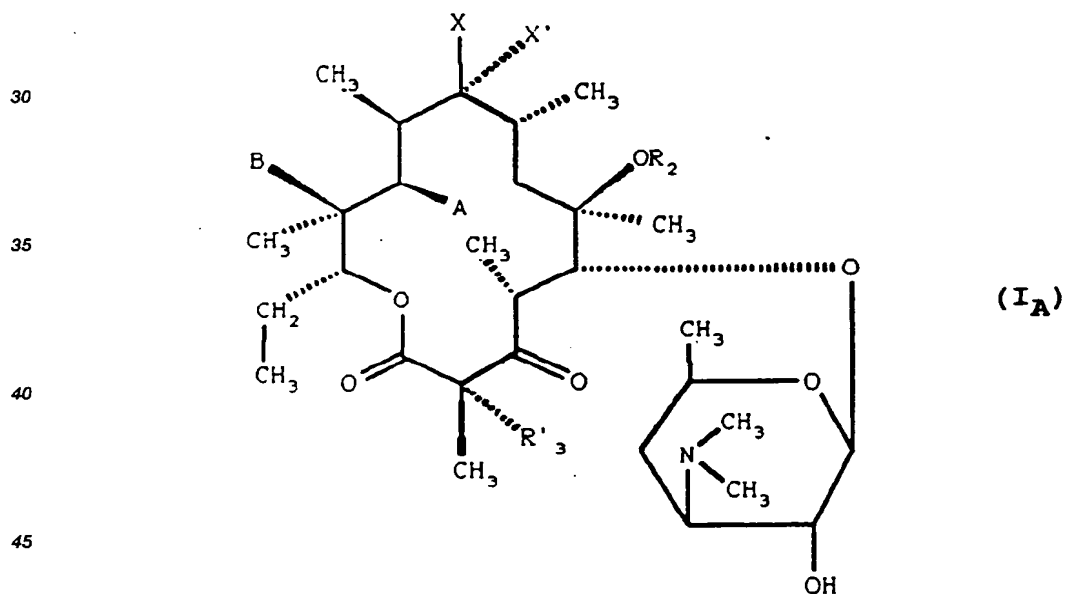
que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de formule (IV) :



dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical R'_3 , R'_3 ayant la même valeur que R_3 à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I_A) :

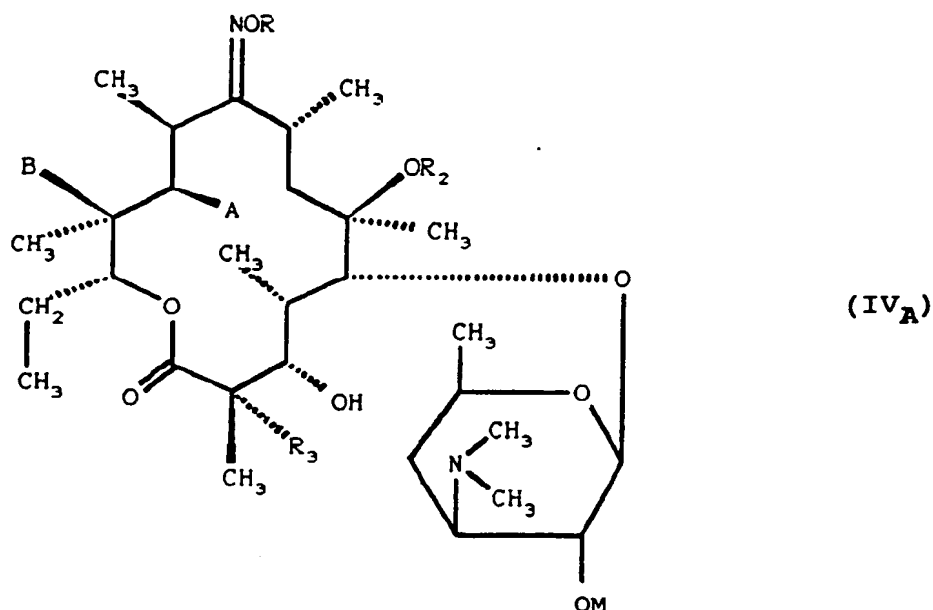


c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I_A) à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou bêta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation de la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

33) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (II), (III), (IV) et (V) définis à la revendication 32.

34) Variante du procédé de la revendication 32 pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X

et X' forment ensemble un groupement C=NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV_A) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH₂OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV_A) correspondant saturé ou insaturé en 10(11) :



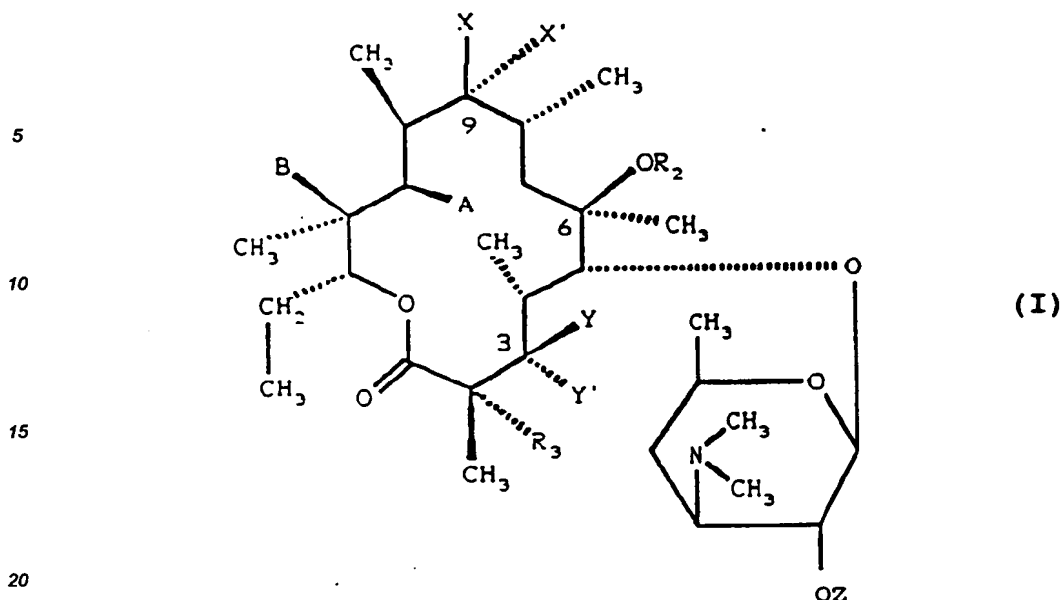
A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il y a une insaturation en 10(11), R, R₂ et Z conservant la même signification que précédemment.

35) Variante du procédé selon la revendication 32, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I_A) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement céto à l'action du composé de formule NH₂OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment un groupement C=NOR ET Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifié ou salfié.

36) Procédé selon la revendication 32, caractérisé en ce que le produit de formule (II) utilisé au départ ne porte pas d'insaturation en 10(11).

Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES

1) Procédé pour préparer des composés de formule (I) :



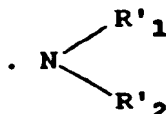
dans laquelle,

ou bien X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement C=O ou C=NOR, dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :

- . hydroxyle,
- . halogène,
- . cyano,
- . nitro,
- . amidinyle,
- . guanidinyle,
- . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
- . alkyloxy, alkényloxy ou alkynyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,
- . aryle, aralkyle,
- . aryloxy, aralkyloxy,
- . arylthio, aralkylthio, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,

(chacun de ces radicaux alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : hydroxy, alkyloxy, alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alkénylthio, alkynylthio ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, amino, monoalkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, dialkylamino ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical amidinyle, guanidinyle, un radical hétérocyclique tel que défini précédemment, les radicaux aryle, aryloxy, arylthio, aralkyle, aralkyloxy et aralkylthio étant de plus éventuellement substitués par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle, aminoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthyloxy-carbonyle, éthyloxy-carbonyle)



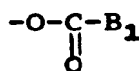
dans lequel :

ou bien R'_1 et R'_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux R'_1 et R'_2 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical $Si(alc)_3$ ou $Si(Oalc)_3$ dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,

ou bien R'_1 et R'_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, comportant jusqu'à 12 chaînons ;

. un groupement ammonium quaternaire,

. 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un réactif nucléophile,



dans lequel B_1 représente soit un radical alkyle ou alkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,

. formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,

. $(CH_2)_nR'$, R' représentant le reste d'un acide aminé, et n représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,

ou bien X représente un radical



– R_a et R_b identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

– R_a et R_b pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,

– R_a et R_b pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,

et X' représente un atome d'hydrogène,

Y et Y' identiques ou différents de X et X' ont la signification de X et X'

B représente un atome d'hydrogène ou un radical OR_4 , R_4 représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,

A forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,

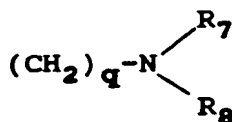
ou A représente un radical OR'_4 , R'_4 représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate, ou A représente un radical



représentant un groupement $C=O$ formant avec B un groupement carbamate, R'_6 représentant un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement

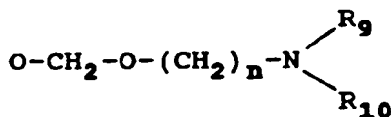
5



10

R_7 et R_8 identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6, ou A représente un radical

15



20

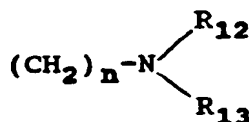
R_9 et R_{10} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment et n représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

25

R_2 représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical CONH_2 ou CONHCOR_{11} ou $\text{CONHSO}_2\text{R}_{11}$ dans lesquels R_{11} représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

R_3 en position alpha ou bêta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical

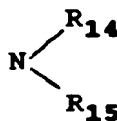
30



35

dans lequel R_{12} et R_{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, ou un radical

40



45

R_{14} et R_{15} identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

50

Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter X et X' ou Y et Y' peuvent être de configuration syn ou anti, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

55

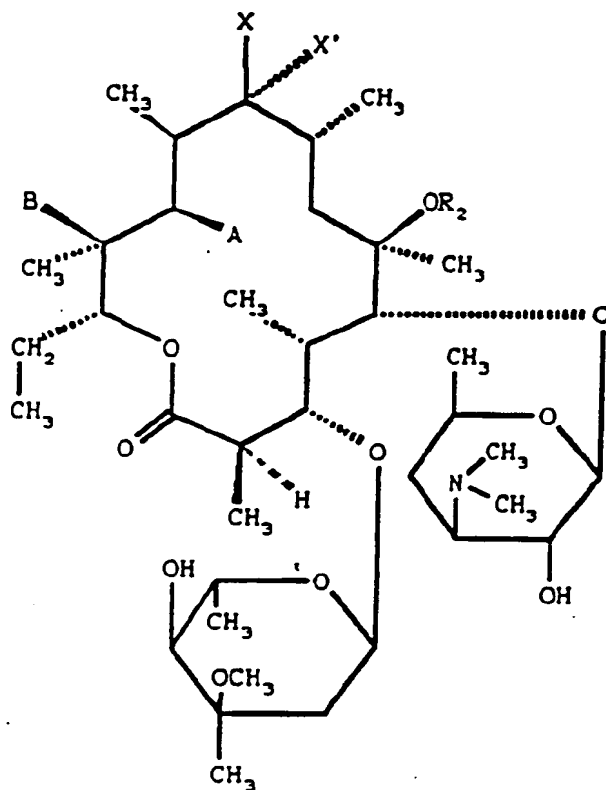
5

10

15

20

25



(II)

30

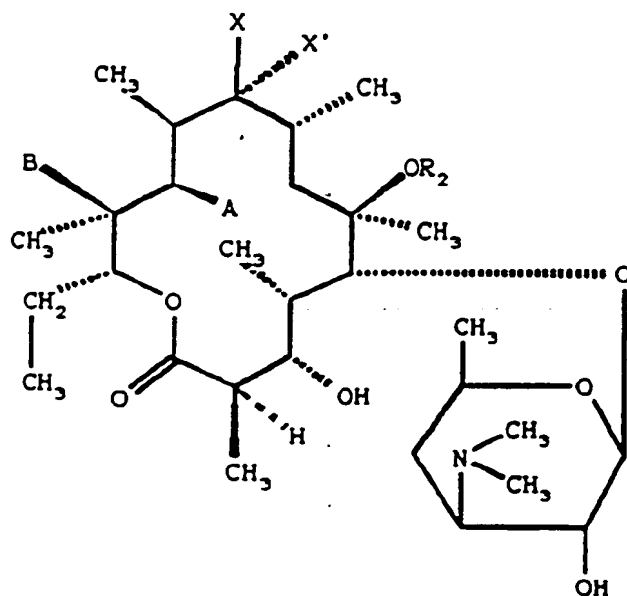
dans laquelle X, X', R₂, B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :

35

40

45

50



(III)

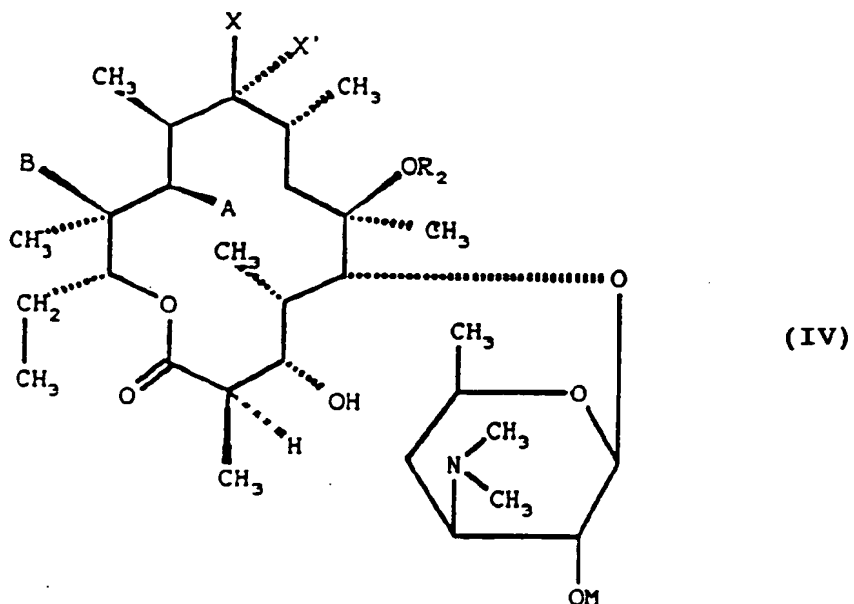
55 que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de la fonction hydroxyle en 2', pour obtenir un composé de formule (IV) :

5

10

15

20



25

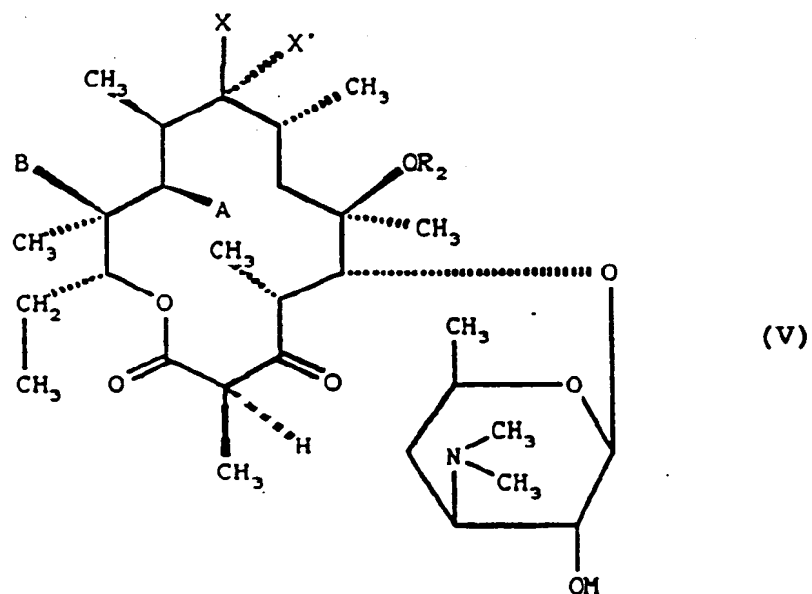
dans laquelle OM représente un groupement hydroxyle bloqué, et les autres substituants conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent d'oxydation de la fonction hydroxyle en 3, pour obtenir le composé de formule (V) :

30

35

40

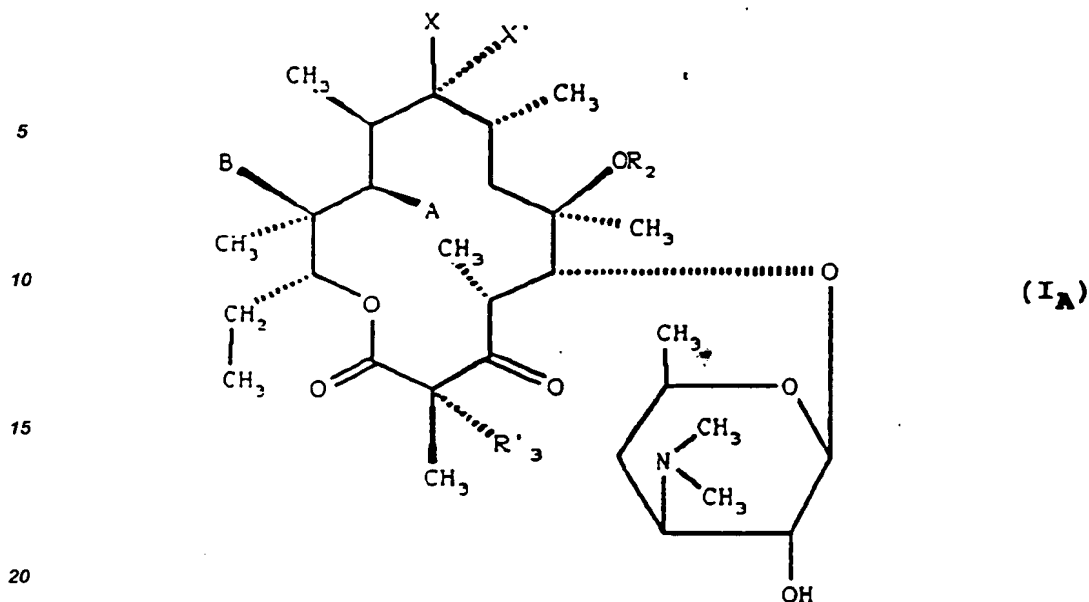
45



50

que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical R'₃, R'₃ ayant la même valeur que R₃ à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I_A) :

55

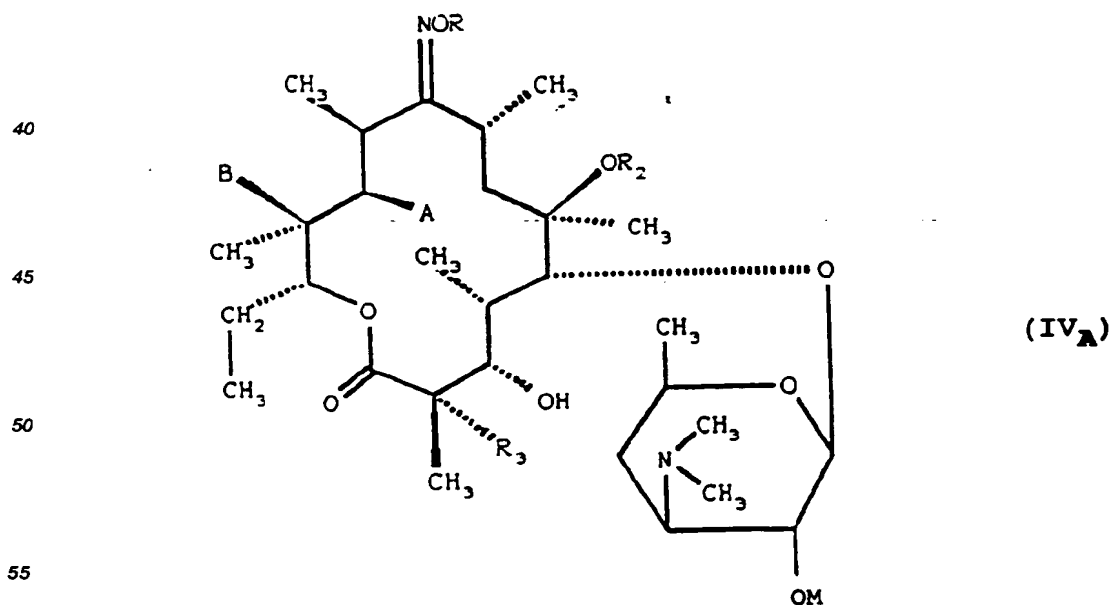


c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I_A) à l'action d'un agent d'oxi-

25

lation de la cétone ou bêta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation de la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

30 2) Procédé selon la revendication 1 pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble un groupement C=NOR, caractérisé en ce que le produit de formule (IV_A) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement C=N-OR est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH₂OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV_A) correspondant saturé ou insaturé en 10(11) :



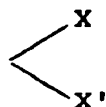
A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il

y a une insaturation en 10(11), R, R₂ et Z conservant la même signification que dans la revendication 1.

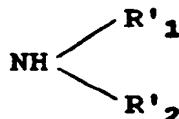
3) Procédé selon la revendication 1, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I_A) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement cétone à l'action du composé de formule NH₂OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment un groupement C=NOR ET Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifié ou salifié.

4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit de formule (II) utilisé au départ ne porte pas d'insaturation en 10(11).

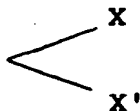
5) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'oximation de la fonction cétone peut être réalisée en une seule étape au moyen d'une hydroxylamine R₂NH₂ portant le substituant R désiré soit au moyen d'une hydroxylamine H₂N-O-(CH₂)_n-Hal pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle



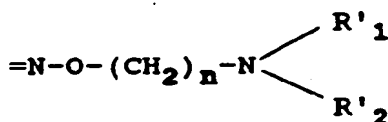
représente le groupement =N-O-(CH₂)_n-Hal, que l'on soumet si désiré à l'action d'une amine de formule



dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle



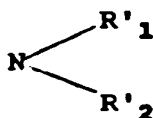
représente le groupement



que le cas échéant l'on transforme, au moyen par exemple d'un agent d'alkylation, d'acylation, de réduction pour obtenir le composé de formule (I) désiré.

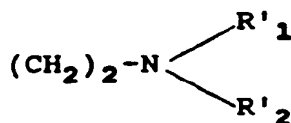
6) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que pour préparer des produits de formule (I) dans laquelle X et X' représentent ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

7) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical



R'₁ et R'₂ conservant la même signification que dans la revendication 1.

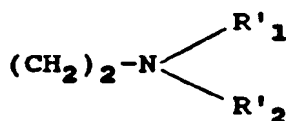
8) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel le radical R est un radical



R'₁ et R'₂ représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

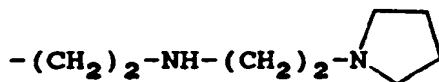
9) Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un radical (CH₂)₂-N(CH₃)₂.

10) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel le radical R est un radical



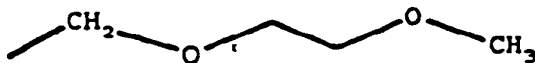
R'₁ représentant un atome d'hydrogène et R'₂ représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

11) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un radical



12) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy.

13) Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un radical :



14) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

15) Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un radical 3-pipéridinyle.

16) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I_A) dans laquelle X et X' représentent ensemble une fonction cétone, on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X et X' ont la signification indiquée précédemment.

17) Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 14, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

18) Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un radical benzyle.

19) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle R₂ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

20) Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule

(II) dans laquelle R_2 représente un radical méthyle.

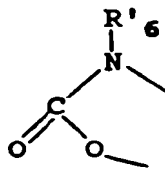
21) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule (V) ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I_A) dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, que l'on soumet si
5 désiré à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou bêta-céto ester, puis si désiré à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2' ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation puis le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, puis si désiré, soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

22) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A représente un radical OH.

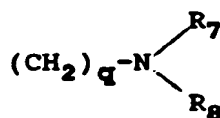
23) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle B représente un radical OH.

24) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique.
15

25) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent

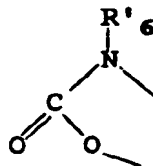


R'_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement :



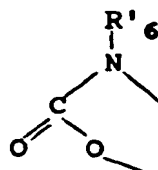
R_7 et R_8 identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

26) Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent
40



dans lequel R'_6 représente un radical aralkyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone.

27) Procédé selon la revendication 26 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent
55

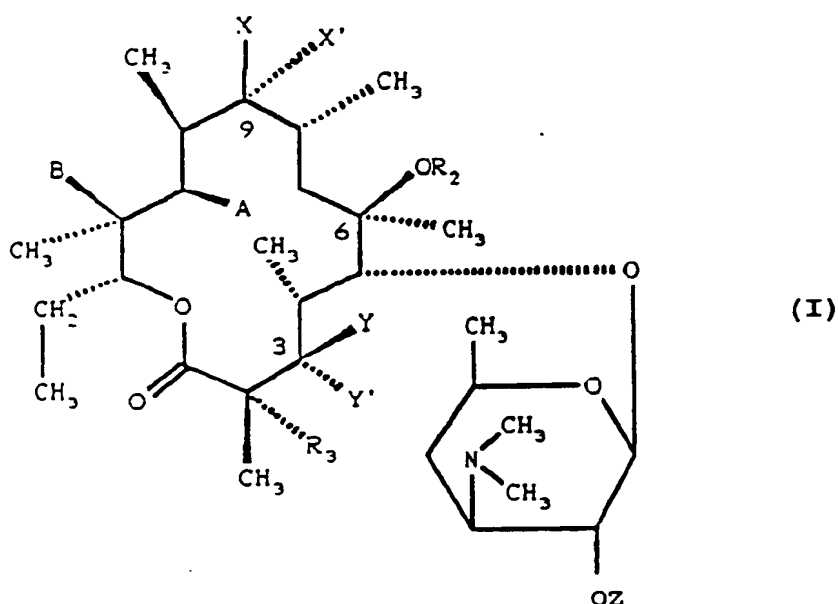


dans lequel R'_6 représente un radical $(CH_2)_4C_6H_5$.

28) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (V) ou (I_A) à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène.

Revendications pour l'Etat contractant suivant: GR

1) Procédé pour préparer des composés de formule (I) :



dans laquelle,

ou bien X et X' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupement $C=O$ ou $C=NOR$, dans lequel R représente :

- un atome d'hydrogène,
- un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,
- un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements :

- . hydroxyle,
- . halogène,
- . cyano,
- . nitro,
- . amidinyle,
- . guanidinyle,
- . hétérocyclique, tel que défini précédemment,
- . alkyloxy, alkényloxy ou alkynioxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
- . alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio ayant au plus 6 atomes de carbone, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,

- . aryle, aralkyle,
- . aryloxy, aralkyloxy,
- . arylthio, aralkylthio, l'atome de soufre étant éventuellement oxydé en sulfoxyde ou en sulfone,

(chacun de ces radicaux alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio, aryle, aralkyle, aryloxy, aralkyloxy, arylthio ou aralkylthio étant éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupements suivants : hydroxy, alkyloxy, alkylthio ayant de 1 à 6 atomes de carbone, alkénylthio, alkynylthio ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, amino, monoalkylamino ayant jusqu'à 6 atomes de carbone, dialkylamino ayant jusqu'à 12 atomes de carbone, un radical amidinyle, guanidinyle, un radical hétérocyclique tel que défini précédemment, les radicaux aryle, aryloxy, arylthio, aralkyle, aralkyloxy et aralkylthio étant de plus éventuellement substitués par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, carbamoyle, aminométhyle, diméthylaminométhyle, aminoéthyle, diméthylaminoéthyle, carboxyle, méthyloxy-carbonyle, éthyloxy-carbonyle)



dans lequel :

- ou bien R'_1 et R'_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, un radical aryle ou aralkyle, chacun de ces radicaux R'_1 et R'_2 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alkyloxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkénylthio ou alkynylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, amino, monoalkylamino renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, dialkylamino renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, cyano, carboxyle libre, estérifié ou salifié, acyle ou carbamoyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, par un radical $\text{Si}(\text{alc})_3$ ou $\text{Si}(\text{Oalc})_3$ dans lequel alc représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par un radical hétérocyclique tel que défini précédemment,
- ou bien R'_1 et R'_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle mono ou bicyclique, renfermant éventuellement un autre hétéroatome, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique, comportant jusqu'à 12 chaînons ;
- . un groupement ammonium quaternaire,
 - . 1,2-époxyéthyle ou 2,2-diméthyl 1,2-époxyéthyle ou un radical résultant de l'ouverture de ce groupement par un réactif nucléophile,



- dans lequel B_1 représente soit un radical alkyle ou alkyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, soit un radical aryle, aralkyle, aryloxy ou aralkyloxy,
- . formyle libre ou protégé, carboxyle libre, estérifié ou salifié, thiocyanate, acyle ou carbamoyle,
 - . $(\text{CH}_2)_n\text{R}'$, R' représentant le reste d'un acide aminé, et n représentant un nombre entier compris entre 0 et 6,

ou bien X représente un radical



- R_a et R_b identiques ou différents l'un de l'autre, représentant un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, ou par un radical hétérocyclique renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons, éventuellement substitué sur l'atome d'azote par un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone,

– R_a et R_b pouvant éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical hétérocycle, renfermant au moins un atome d'azote et éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, aromatique ou non aromatique comportant jusqu'à 12 chaînons,

5 – R_a et R_b pouvant former avec le radical A un cycle 9-N, 11-O,

et X' représente un atome d'hydrogène,

Y et Y', identiques ou différents de X et X' ont la signification de X et X'

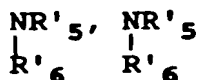
B représente un atome d'hydrogène ou un radical OR_4 , R_4 représentant un atome d'hydrogène ou forme avec A un radical carbonate ou carbamate,

10 A forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10, une double liaison,

ou A représente un radical OR'_4 , R'_4 représentant un atome d'hydrogène ou forme avec B un radical carbonate,

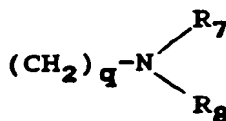
ou A représente un radical

15



représentant un groupement C=O formant avec B un groupement carbamate, R'_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement

20

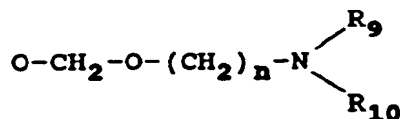


25

R_7 et R_8 identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

30 ou A représente un radical

35



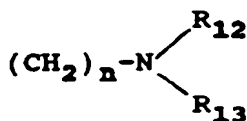
R_9 et R_{10} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment et n représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

40

R_2 représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical $CONH_2$ ou $CONHCOR_{11}$ ou $CONHSO_2R_{11}$ dans lesquels R_{11} représente un radical hydrocarboné renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,

R_3 en position alpha ou béta représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un radical

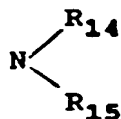
45



50

dans lequel R_{12} et R_{13} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, n représentant un nombre entier compris entre 1 et 6, ou un radical

55



5

R_{14} et R_{15} identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un hétéroatome ou un radical alkyle ou alkyloxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

10 $\underline{\text{Z}}$ représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone les oximes que peuvent représenter X et X' ou Y et Y' peuvent être de configuration syn ou anti, ainsi que les sels d'addition avec les acides des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

15

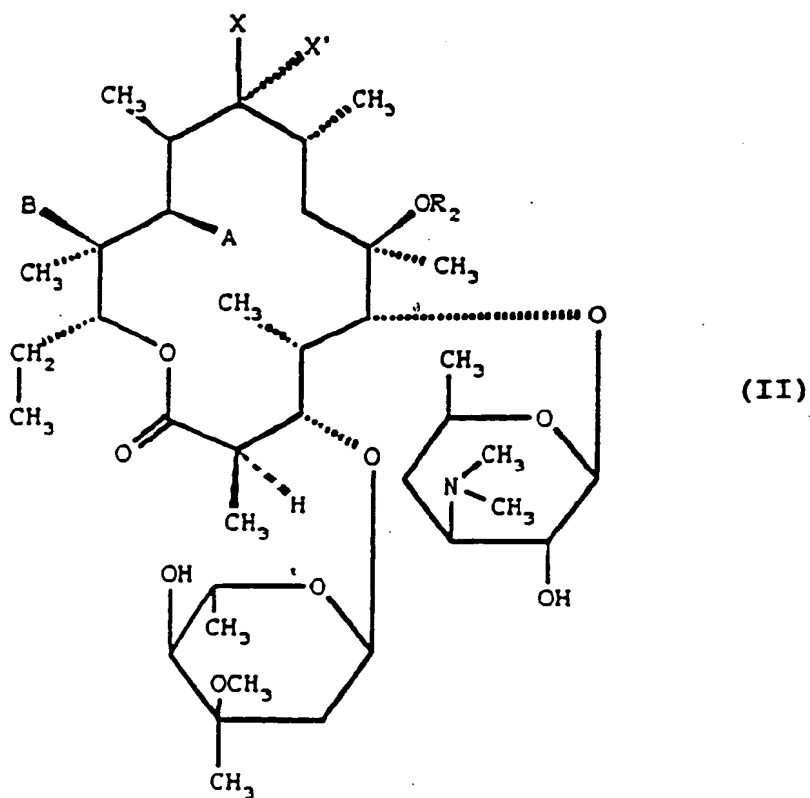
20

25

30

35

40



45

dans laquelle X, X', R₂, B et A conservent leur signification précédente, à l'action d'un acide en milieu aqueux pour obtenir le composé de formule (III) :

50

55



(III)

15

20

25



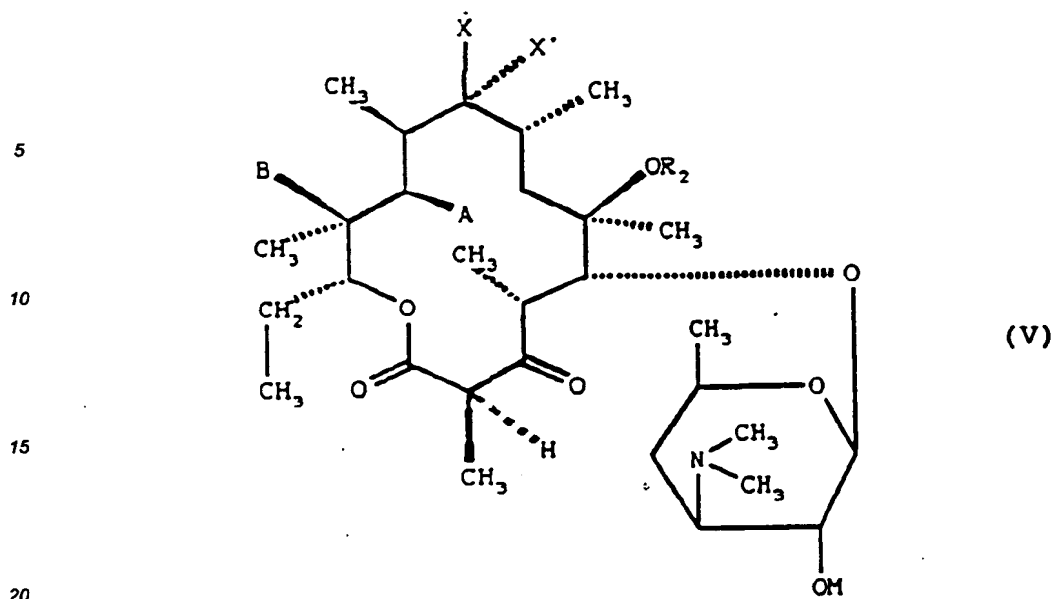
(IV)

35

40

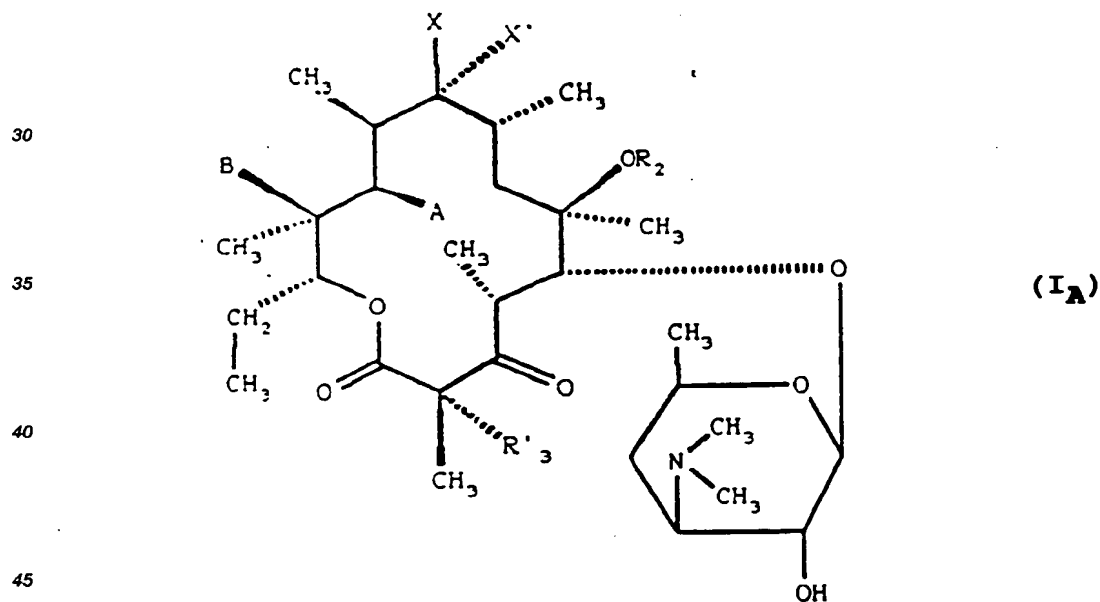
45

55



25

que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un réactif susceptible d'introduire le radical R'_3 , R'_3 ayant la même valeur que R_3 à l'exception de l'hydrogène, puis ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I_A) :



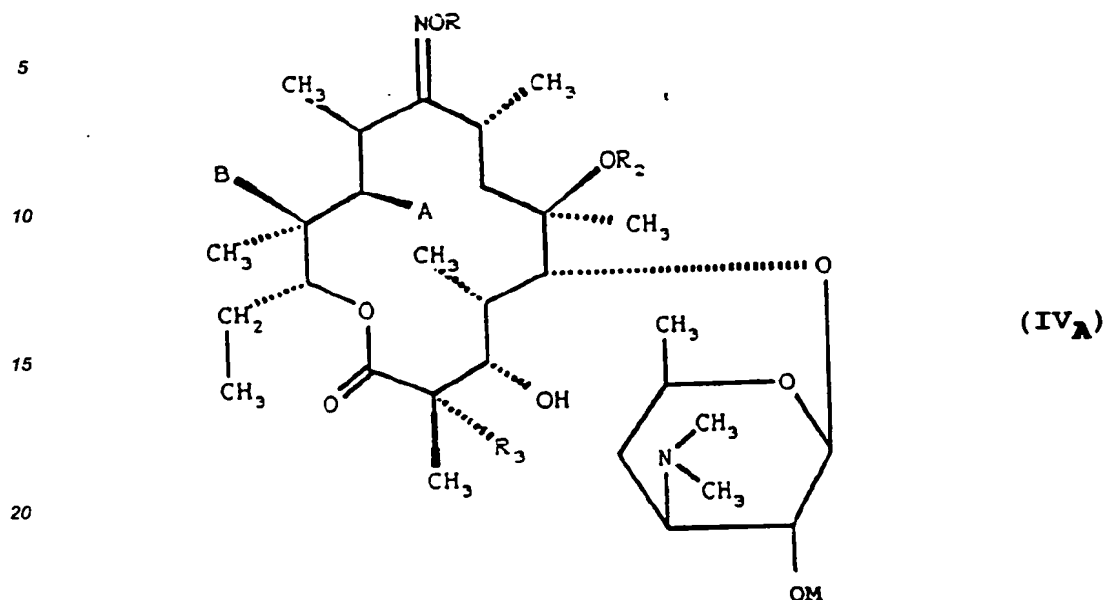
50

c'est-à-dire un composé de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés une fonction cétone, puis soumet si désiré, ce composé de formule (I_A) à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou bêta-céto ester pour obtenir le composé de formule (I) recherché, puis si désiré soumet le composé obtenu à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation de la fonction cétone ou bêta-céto ester, et ensuite le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) recherché puis si désiré soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

55

2) Procédé selon la revendication 1 pour préparer les produits de formule (I) dans lesquels X et X' forment ensemble un groupement $C=NOR$, caractérisé en ce que le produit de formule (IV_A) utilisé dans lequel X et X' représentent le groupement $C=N-OR$ est préparé à partir de la cétone de formule (II) correspondante par action de NH_2OR en milieu acide, pour obtenir selon le pH de la réaction le produit de formule (IV_A) correspondant

saturé ou insaturé en 10(11) :



25 A représentant un radical OH s'il n'y a pas d'insaturation en 10(11) ou représentant un atome d'hydrogène s'il y a une insaturation en 10(11), R, R₂ et Z conservant la même signification que dans la revendication 1.

3) Procédé selon la revendication 1, pour préparer les composés de formule (I) dans lesquels X et X' forment un groupement C=NOR, R étant défini comme précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (I_A) dans lequel X et X' forment ensemble un groupement céto à l'action du composé de formule NH₂OR pour obtenir le composé de formule (I) correspondant, dans lequel X et X' forment un groupement C=NOR ET Z représente un atome d'hydrogène puis, le cas échéant, estérifié ou salifié.

4) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit de formule (II) utilisé au départ ne porte pas d'insaturation en 10(11).

5) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'oximation de la fonction cétone peut être réalisée en une seule étape au moyen d'une hydroxylamine RONH₂ portant le substituant R désiré soit au moyen d'une hydroxylamine H₂N-O-(CH₂)_n-Hal pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle

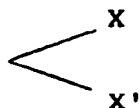


45 représente le groupement =N-O-(CH₂)_n-Hal, que l'on soumet si désiré à l'action d'une amine de formule

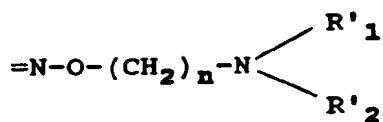


dans laquelle R'₁ et R'₂ ont la signification déjà indiquée, pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle

55



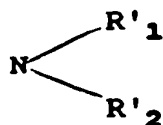
représente le groupement



que le cas échéant l'on transforme, au moyen par exemple d'un agent d'alkylation, d'acylation, de réduction pour obtenir le composé de formule (I) désiré.

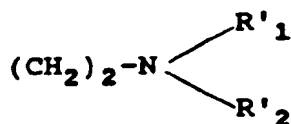
6) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que pour préparer des produits de formule (I) dans laquelle X et X' représentent ensemble un groupement C=NOR, on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

7) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone substitué par un radical



R'₁ et R'₂ conservant la même signification que dans la revendication 1.

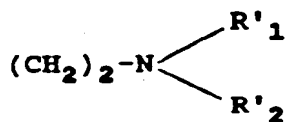
8) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel le radical R est un radical



R'₁ et R'₂ représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.

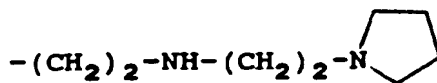
9) Procédé selon la revendication 8 caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un radical (CH₂)₂-N(CH₃)₂.

10) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel le radical R est un radical



R'₁ représentant un atome d'hydrogène et R'₂ représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone substitué par un radical hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

11) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH₂OR dans lequel R représente un radical



12) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH_2OR dans lequel R représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone, substitué par un radical alkyloxy renfermant jusqu'à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical méthoxy.

13) Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH_2OR dans lequel R représente un radical :



14) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH_2OR dans lequel R représente un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

15) Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH_2OR dans lequel R représente un radical 3-pipéridinyle.

16) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I_A) dans laquelle X et X' représentent ensemble une fonction cétone, on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle X et X' ont la signification indiquée précédemment.

17) Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 14, caractérisé en ce que pour préparer un produit de formule (I) dans laquelle Y et Y' forment ensemble un groupement $\text{C}=\text{NOR}$, on utilise un agent d'oximation NH_2OR dans lequel R a la signification indiquée à la revendication 1.

18) Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que l'on utilise un agent d'oximation NH_2OR dans lequel R représente un radical benzyle.

19) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle R_2 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.

20) Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle R_2 représente un radical méthyle.

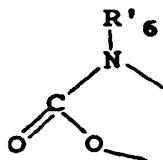
21) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que l'on soumet le produit de formule (V) ou bien le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I_A) dans laquelle R'_3 représente un atome d'hydrogène, que l'on soumet si désiré à l'action d'un agent d'oximation de la cétone ou bêta-céto ester, puis si désiré à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2' ou bien d'abord à l'action d'un agent d'oximation puis le cas échéant à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène, puis si désiré, soumet le composé de formule (I) ainsi obtenu à l'action d'un acide pour en former le sel.

22) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A représente un radical OH.

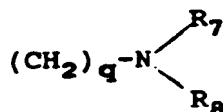
23) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle B représente un radical OH.

24) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un groupement 11,12 carbonate cyclique.

25) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent

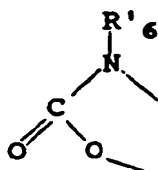


R'_6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aralkyle ou alkyloxy ayant jusqu'à 12 atomes de carbone ou un groupement :



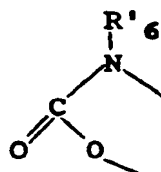
R₇ et R₈ identiques ou différents représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone, ou formant avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que défini précédemment, et q représente un nombre entier compris entre 1 et 6.

26) Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent



dans lequel R'₆ représente un radical aralkyle comportant jusqu'à 12 atomes de carbone.

27) Procédé selon la revendication 26 caractérisé en ce que l'on utilise au départ un produit de formule (II) dans laquelle A et B forment ensemble un radical divalent



dans lequel R'₆ représente un radical (CH₂)₄C₆H₅.

28) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (V) ou (I_A) à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' pour obtenir un produit de formule (I) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène.

29) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare la 9-[O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

30) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare la 11,12-dideoxy-3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo-12,11-[oxycarbonyl[(4-phénylbutyl) imino]] érythromycine.

31) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I) dont les noms suivent :

- la 9-[O-[(2-méthoxy éthoxy) méthyl] oxime] de 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,
- la 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,
- le 11,12-carbonate cyclique de 3-dé[(2,6-dideoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo-érythromycine.

32) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on choisit le produit de formule (II) et les réactifs mis en oeuvre de manière telle que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I) dont les noms suivent :

- (E) 9-O-[2-[[2-(1-pyrrolidinyl) éthyl] amino] éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-dideoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl) oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,
- (E) 9-O-(3-pipéridinyl) oxime de 3-dé [(2,6-dideoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexopyranosyl)

oxy] 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine,

- (E) 9-O-[2-(diméthylamino) éthyl] oxime de 3-dé [(2,6-didéoxy 3C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo hexo-pyranosyl) oxy] 11-déoxy 10,11-didéhydro 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine.

5 33) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des dérivés de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sous une forme destinée à cet usage.

34) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des dérivés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 28 ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sous une
10 forme destinée à cet usage.

35) Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques, caractérisé en ce que l'on met à titre de principe actif l'un au moins des dérivés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 29 à 32 ou l'un au moins de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, sous une forme destinée à cet usage.

15 36) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (II), (III), (IV) et (V) définis à la revendication 1.

20

25

30

35

40

45

50

55

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 91 40 3119

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 17, no. 9, septembre 1974, pages 953-956, Washington, DC, US; R.A. LEMAHIEU et al.: Glycoside cleavage reactions on erythromycin A. Preparation of erythranolide A." * page 954, composés 1-8 *	1,2,17-19,24,29-33,36	C 07 H 17/08 A 61 K 31/70
Y	* En entier *	1-36	
X	ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 9, no. 1, 1976, pages 128-130, Washington, DC, US; S. PESTKA et al.: Induction of erythromycin resistance in staphylococcus aureus by erythromycin derivatives" * En entier *	1,2,17-19,24,29-33,36	
Y	IDEM	1-36	
X	JOURNAL OF ANTIBIOTICS, vol. 43, no. 5, mai 1990, pages 570-573, Tokyo, JP; S. MORIMOTO et al.: "Chemical modification of erythromycins VI. Structure and antibacterial activity of acid degradation products of 6-O-methylethromycins A." * En entier *	33	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) C 07 H A 61 K
Y	IDEM	1-36	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Nom de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 16-12-1991	Rechercheur SCOTT J.R.M.
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : schéma-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

RPO 9024 USD 01.1 (P000)

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 91 40 3119

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 103, no. 11, 3 juin 1981, pages 3215-3217, Gaston, PA, US; R.B. WOODWARD et al.: "Asymmetric total synthesis of erythromycin. 3. Total synthesis of erythromycin" * Composés 3c, 3d *	33	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
X	EP-A-0 284 203 (BEECHAM GROUP PLC) * Résumé *	33	
Y	---	1-36	
X	EP-A-0 194 833 (BEECHAM GROUP PLC) * Revendications *	33	
Y	---	1-36	
X	EP-A-0 119 431 (TARCHOMINSKIE ZAKLADY FARMACEUTYCZNE "POLFA") * En entier *	33	
Y	---	1-36	
Y	GB-A-1 461 032 (PLIVA PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL WORKS) * En entier *	1-36	
Y	EP-A-0 195 960 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD) * Résumé; page 1, lignes 1-15 *	1-36	
X	EP-A-0 260 938 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD) * Résumé; page 1, ligne 1 - page 4, ligne 66 *	33	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 16-12-1991	Examinateur SCOTT J.R.M.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons @ : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 150 (3.82) (F003)

Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 91 40 3119

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
Y	US-A-3 923 784 (KIERSTEAD et al.) * Colonne 1, ligne 10 - colonne 9, ligne 4 *	1-36	
X	EP-A-0 216 169 (BEECHAM GROUP PLC) * En entier *	33	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 16-12-1991	Examinateur SCOTT J. R. M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1501 (03/91) (P0402)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.